AUS DEM ZENTRALINSTITUT FÜR
ANAESTHESIOLOGIE UND TRANSFUSIONSWESEN
DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
DIREKTOR: PROF. DR. R. SCHORER

Die Nierenfunktion im hämorrhagischen Schock und unter der Therapie mit stromafreier Hämoglobinlösung beim Zwergschwein

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Hannelore WEFERS

aus Kempen am Niederrhein

1983

UNIV.
LONDON
COLL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0012

AUS DEM ZENTRALINSTITUT FÜR
ANAESTHESIOLOGIE UND TRANSFUSIONSWESEN
DER UNIVERSITÄT TÜBINGEN
DIREKTOR: PROF. DR. R. SCHORER

Die Nierenfunktion im hämorrhagischen Schock und unter der Therapie mit stromafreier Hämoglobinlösung beim Zwergschwein

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Hannelore WEFERS

aus Kempen am Niederrhein

1983

Dekan: Prof.Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Prof.Dr. H. Junger
2. Berichterstatter: Prof.Dr. W. Heller

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	5
LITERATURÜBERSICHT	7
METHODIK	17
Material	17
Versuchstiere	18
Apparate	18
Statistik	20
Versuchsserien	22
Versuchsablauf	22
ERGEBNISSE	26
Verhalten der Tiere unter dem Versuch und Mortalität	26
Verhalten einzelner Tiere	27
Gewichtsverhalten	32
Hämoglobinverteilung im Serum	32
Hämoglobinverteilung im Urin	32
Nierenfunktion	34
Diurese	34
Infusion	36
Harnpflichtige Substanzen im Serum: Kreatinin, Harnsäure, BUN	36
Clearance-Werte: Kreatinin, Harnsäure, BUN	38
Elektrolyte: Natrium, Kalium, Chlor	45
Hämoglobingehalt des Blutes	46
Hämatokrit	46
DISKUSSION	48
Statistik	49
Versuchsablauf	50
Allgemeines Verhalten der Tiere nach sf-Hb-Lösung	50
Verhalten einzelner Tiere	52

Seite

Hämoglobinverteilung im Serum 54

Hämoglobinausscheidung im Urin 56

Diurese 58

Nierenfunktion: 60

Harnpflichtige Substanzen im Serum: Kreatinin, BUN, Harnsäure 60

Clearanceuntersuchungen: Kreatinin, BUN, Harnsäure 62

Elektrolyte 66

Gesamthämoglobin und Hämatokrit 67

ZUSAMMENFASSUNG 69

ABKÜRZUNGSSCHLÜSSEL 71

TABELLENSCHLÜSSEL 72

LITERATURVERZEICHNIS 111

LEBENSLAUF 127

DANKSAGUNG 128

EINLEITUNG

Mehrfach wurden in den letzten Jahren Nierenfunktionsuntersuchungen nach Infusion von sf-Hb-Lösung durchgeführt. Verschiedene Studien ergaben keine schweren nachteiligen Folgen für die Nierenfunktion, hervorgerufen durch Infusion einer sf-Hb-Lösung. (RABINER et al 1967/70; PESKIN et al 1969; BIRNDORF et al 1970; RELIHAN et al 1972; UNSELD et al 1972/76; UNSELD 1972/74; MILLING 1973; SUNDER-PLASSMANN et al 1973; SIMMENDINGER et al 1972).

Andere Untersuchungen jedoch, wie auch schon viel frühere (BAYLISS 1920; FLINK 1947; AMBERSON et al 1949), zeigten, daß eine experimentell erzeugte Hämoglobinurie nicht ohne mehr oder weniger schwere störende Einflüsse auf die Nierenfunktion bleibt. (DALLNER et ERICSSON 1964; GESSLER 1964; JAENIKE 1966; BURCK 1972; BURCK et al 1971; SUNDER-PLASSMANN et al 1975; BURCK et al 1975; STEINHAUSEN 1975; OCHS 1976).

Welche Faktoren jedoch zu diesen funktionellen, wie auch pathologisch-histologischen Veränderungen der Nieren nach Infusion einer sf-Hb-Lösung führen, blieb bisher umstritten.

Die Frage, ob eine sf-Hb-Lösung zu Nierenschädigung führen könne, wurde in den oben erwähnten Arbeiten fast nur an Versuchsmodellen untersucht, in denen diese Substanz gesunden Nieren angeboten wurde.

In unseren Versuchsserien boten wir sf-Hb-Lösung Nieren an, welche durch einen hämorrhagischen Schock vorgeschädigt wurden. Weiterhin stützten wir uns auf die Theorie, daß ein akutes Nierenversagen durch Obstruktion der Nierentubuli mit Hämoglobinzylindern verursacht werden kann. (BAKER and DODDS 1925; De GOWIN et al 1937; GOLDBERG 1962; RABINER et al 1970; STEINHAUSEN 1975; TANNER 1975).

Die Problemstellung dieser Arbeit war, inwieweit in Kombination mit der oben beschriebenen Versuchsanordnung eine forcierte Diurese die angenommene Obstruktion der Nierenkanälchen mit Hämoglobinzylindern verhindern kann. Denn schon

BAKER and DODDS (1925), MONKE et al (1940), BING (1944), sowie GOLDBERG (1962) sahen hierin die Möglichkeit einer Erfolgsverbesserung. Diese Frage versuchten wir an Hand von Nierenfunktionsuntersuchungen zu klären.

LITERATURÜBERSICHT

Bei akutem Blutverlust wurden bisher verschiedene Plasmaexpander wie Dextran, Gelatine und Plasmaproteinlösungen verwendet. Sie alle aber haben den Nachteil, daß sie keinen Sauerstoff transportieren und an das Gewebe abgeben können, ihre Sauerstofftransportkapazität auf den physikalisch gelösten Anteil von maximal 2 vol% beschränkt bleibt (LUTZ 1964).

Somit ist durch die fehlende Sauerstoffträgerfunktion der Anwendung von herkömmlichen Plasmaexpandern eine natürliche Grenze gesetzt. Denn verschiedene Untersuchungen an Tieren zeigten, daß eine Senkung des Hämatokrits auf weniger als 50% des Ausgangswertes nicht ohne delitäre Auswirkungen bleibt. (WISE et al 1958; GRUBER 1968; KAPLAN und MURTHY 1975). Bei großen Blutverlusten mußten also zusätzlich noch Blutkonserven gegeben werden. Bei akutem Blutverlust spielt aber der Zeitfaktor, bedingt durch die Feststellung der Blutgruppe und die Durchführung der Kreuzproben eine nicht zu unterschätzende Rolle. Ebenso die zu beachtenden Gefahren von möglichen Transfusionszwischenfällen (HAUSMANN et al 1958-61; BUCHBORN et al 1968; BURCK 1972). Da aber durch Fortschritte in der Intensivmedizin immer mehr Menschen trotz massiver Blutverluste eine echte Überlebenschance besitzen, ist abzusehen, daß in der Zukunft die Frage nach den Spenderquellen für Blutkonserven ein ernsthaftes Problem darstellen wird.

Sauerstofflösungen ohne die bekannten Nachteile und Gefahren einer Vollbluttransfusion infundieren zu können, ist eine alte, faszinierende Idee.

Schon 1667 beschrieb DENYS als erster die Folgen bei der Übertragung von Lammblut auf den Menschen. Weitere Beobachtungen mit Vollblut und hämolysiertem Blut von menschlicher

wie tierischer Quelle folgten. (PONFIK 1875; Hesse et al 1933; ILJIN 1935; FLINK 1947). Sie registrierten schwere Krankheitssymptomatik, wie Unruhe, Zunahme der Thoraxexkursion, Zunahme der Atemfrequenz, Mattigkeit, Dyspnoe, Engegefühl in der Brust, Flush, Rückenschmerzen, Rötung der Schleimhäute und der Haut, Anstieg von Hämoglobin, wie Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Serum, präfinale Anurie sowie deutliche pathologisch-histologische Hinweise auf schwere Nierenfunktionsstörungen.

Unterstützt und erweitert wurden diese Beobachtungen durch spätere Studien. (DeGOWIN et al 1937/38; O'SHAUGNESSY et al 1939; HAMILTON A.S. et al 1947; HAMILTON P.B. et al 1947a; LUTZ et al 1969; SCHUBERT 1969; BURCK 1972; BURCK et al 1971; UNSELD et al 1972; JUNG 1973; MILLING 1973; UNSELD 1972/74; ADERHOLD 1976).

Somit ergab sich die Frage, wie eine Lösung beschaffen sein muß, welche die volle Funktion einer Bluttransfusion zu übernehmen in der Lage ist, jedoch ohne die oben aufgeführten Nebenwirkungen.

BARRAT et al (1914), sowie BAYLISS (1920) sahen in den Stromabestandteilen des hämolysierten Blutes die Ursache für das beobachtete Nierenversagen. Sie stellten eine sf-Hb-Lösung her und infundierten einer Gruppe von Tieren das vorher abgetrennte Stroma allein und beobachteten, daß hier, im Gegensatz zu einer Gruppe mit sf-Hb-Lösung, wo nur leichte, vorübergehende Nierenfunktionseinschränkungen auftraten, dort schwere Störungen der Nierenfunktion deutlich wurden.

Ermutigt durch die Ergebnisse von BARRAT et al (1914) und BAYLISS (1920) wurden vor circa 25 Jahren eine große Anzahl von tierexperimentellen Untersuchungen mit sf-Hb-Lösung unternommen.

Das Prinzip der Herstellung solcher Lösungen war bei den meisten Forschern ähnlich, wenn auch mit unterschiedlicher Methodik:

Ausgangspunkt war Citratblut, welches zur Lysis mit destilliertem Wasser versetzt wurde, mit nachfolgender Zentrifugation. Dann folgte ein weiterer Schritt, bestehend aus einer mehrmaligen Filtration, um die Stromabestandteile zu entfernen. Diese Lösung wurde dann auf einen ph von 5-6 angesäuert. (GILLIAN et al 1940; LALICH et al 1949; HAMILTON P. B. et al 1947b; AMBERSON et al 1949). BARRAT et al (1914), BAYLISS (1920) und PENNEL et al (1949) verwendeten andere, aber ähnliche Methoden.

Keine, oder nur leichte und vorübergehende störende Einwirkungen auf die Nierenfunktion wurden nachgewiesen, wobei histologische Untersuchungen, sowie Serumharnstoffwerte, Kreatininclearance, Diurese, glomeruläre Filtrationsrate, Veränderungen des Eiweißgehaltes im Blut und Urin zu Grunde lagen. (BARRAT et al 1914; BAYLISS 1920; BAKER and DODDS 1925; O'SHAUGNESSY et al 1939; De NEVASQUEZ 1940; MONKE et al 1940; GILLIAN et al 1940; YUILE 1942; BING 1944; HUEPER 1944; LAMSON et al 1945).

Einige der oben genannten Autoren machten bereits Beobachtungen an Menschen nach Verabreichung von sf-Hb-Lösung. (BAKER and DODDS 1925; HAMILTON A.S. et al 1947; HAMILTON P. B. et al 1947a+b; AMBERSON et al 1949; BRANDT et al 1951; MILLER et al 1951; LATHEM 1959).

Deutliche, wenn auch vorübergehende Nierenfunktionseinschränkungen mahnten, selbst unter Berücksichtigung des schon vorher bestehenden schweren Krankheitsbildes der Patienten, zur äußersten Vorsicht in der Anwendung von sf-Hb-Lösungen. Auch durch spätere Arbeiten wurden diese Beobachtungen bestätigt und somit eine Anwendung der Lösung auch bei schweren und nahezu aussichtslosen Zuständen am Menschen unmöglich. (DeGOWIN et al 1937/38; O'SHAUGNESSY et al 1939; LUTZ 1964; KLÜTSCH et al 1969; LUNDSGAARD-HANSEN 1969; LUTZ et al 1969; SCHUBERT 1969; BURCK 1972; UNSELD et al 1972; JUNG 1973; MILLING 1973; UNSELD 1972/74).

Die funktionellen Störungen wurden durch laborchemische, sowie pathologisch-histologische Untersuchungen bestätigt. In den meisten Fällen, vor allem im Tierexperiment mit Kaninchen und Hunden, zeigten sich örtlich akute, sowie zeitlich begrenzte Veränderungen der Nierentubuli. (BRANDT et al 1951; MILLER et al 1951; GOLDBERG 1962; BAKER et al 1964; RABINER et al 1967; PESKIN et al 1969; BIRNDORF et al 1970; RELIHAN et al 1972). In anderen Versuchen wurden allerdings auch schwere irreversible Nierenfunktionseinschränkungen mit histologisch nachgewiesenen Tubulusschäden beobachtet. (BURCK 1972; BURCK et al 1971). Die Ursache für die beobachteten Nierenfunktionseinschränkungen konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden.

Da aber die Hämoglobinlösungen stabil und damit Monate haltbar sind, bei +4° Lagerungstemperatur mindestens drei Monate (JUNG 1973; PENNEL et al 1949; BONHARD 1973/75b), dem Vollblut im Sauerstoffbindungsverhalten und der Ionenzusammensetzung vergleichbar sind, erschien die Weiterentwicklung dieser Lösung Erfolg versprechend. Als wichtig in diesem Zusammenhang sei noch auf ihre Ungefährlichkeit in Bezug auf eine iatrogene Hepatitisinfektion, ihre im Vergleich zu anderen Plasmaexpandern längere Halbwertszeit sowie auf die Tatsache verwiesen, daß sie vor ihrer Anwendung weder typisiert noch gekreuzt werden muß.

Besonders in den letzten Jahren, seit versucht wird, mit weiter verbesserten Herstellungsverfahren sf-Hb-Lösung herzustellen und als Infusion einzusetzen, wurde die Frage nach den Gründen für ein Nierenversagen besonders aktuell. (RABINER et al 1967/68; BONHARD 1972/73/75b).

Verschiedene Faktoren wurden für die beschriebene Sypmtomatik verantwortlich gemacht:

Im frei werdenden Hämoglobin als solchem wurde die Ursache für die Nierenfunktionsstörung gesucht (PONFIK 1875; LÉVY 190 BARRAT et al (1914) und BAYLISS (1920) erkannten als erste die Bedeutung des Erythrozytenstromas für die Auslösung eines Nierenversagens.

Es zeigte sich, daß nur bestimmte Stromabestandteile, die Phospholipide, die Aktivatoren für die beobachteten Nierenein-schränkungen zu sein schienen. Die Phospholipide des Stromas sollten eine Hyperkoagulation erzeugen, damit zur intravasalen Gerinnung mit arteriellen Thromben, sowie konsekutiver renaler Ischämie führen und nachfolgend ein akutes Nierenversagen auslösen. (BAKER and DODDS 1925; MONKE et al 1940; RABINER et al 1967/68; PESKIN et al 1969; RABINER et al 1970).

Durch Ausschüttelung der Phospholipide mit Chloroform konnten brauchbare Lösungen hergestellt werden. (PESKIN et al 1969; RABINER et al 1967/70; BIRNDORF et al 1970). Jedoch zeigten die Arbeiten von BURCK (1966) und BURCK et al (1975), daß der Stromagehalt des hämolysierten Blutes für die Entstehung eines akuten Nierenversagens nicht verantwortlich gemacht werden kann. Er registrierte schon 1966 nach 1,8 gr/kgKg sf-Hb-Lösung zwar Einschränkungen der Nierenfunktion plus histologisch-morphologische Veränderungen (Tubulusnekrosen, Vakuolisierung, weite Tubuluslichtungen), jedoch nicht einen Unterschied zu stromahaltigen Lösungen.

Andere versuchten das Nierenversagen auf einen Hämatinschock zurückzuführen. Im freien Hämatin liegt ein bereits bekannter Wirkfaktor für das akute Nierenversagen, dessen Mechanismus noch nicht klar ist. Dies brachten sie in Verbindung mit dem Serumhaptoglobinspiegel. Steigt die Menge von infundiertem Hämoglobin im Serum an, so sinkt der Spiegel an noch bindungsfähigem Haptoglobin ab, welches normalerweise mit dem freien Hämoglobin einen glomerulär nicht filtrierbaren Komplex bildet. Somit steigt gleichzeitig der mormalerweise niedrige Anteil an freiem Hämoglobin im Blut an. Im dann frei werdenden Hämatin (Hämatinschock) sollte der Wirkfaktor für den Nierenschaden liegen. Durch GESSLER (1962) wurde experimentell ein akutes Nierenversagen provoziert, mit einer Dosis an Hämatin, die der Hälfte der osmolaren Dosis an Hämoglobin oder Methämoglobin entspricht. Ähnliche Überlegungen findet man bei DeGOWIN et al (1938)

BRANDT et al (1951), LITWIN et al (1960), GESSLER (1964), MENEFEE et al (1964), BURCK et al (1975) und OCHS (1976). Wie das Hämatin selber auf die Nierenepithelien wirken sollte, blieb noch unbekannt. OCHS (1976) nahm an, daß das Hämatin im Sinne einer vasomotorischen Substanz auf die Nierenepithelien einwirkt.

MENEFEE et al (1964) vermuteten, daß jeder Anstieg von Globin einen irreversiblen toxischen Effekt auf die Nierenepithelien ausübe, zu Hämoglobinpräzipitaten führe und vielleicht ein hoher Urinfluß dagegen Abhilfe schaffen könnte (BORDERLY 1931). Auch BATOLO et al (1964) propagierten die Nephrotoxizität des Hämoglobins. BURCK et al (1971) fanden in ihren Versuchen keine Beziehung zwischen Zylindermenge in den Tubuli und Nierenschaden, was der These von der oben erwähnten Nephrotoxizität widersprach. Allerdings bekam das Hämoglobin insofern eine Bedeutung, als eine bestimmte Mindestmenge notwendig war, um das Geschehen in Gang zu setzen.

ERICSSON et al (1969), YUILE (1942), BRANDT et al (1951), MILLER et al (1951) und LATHEM (1959) sahen im Hämoglobin selber eine vasokonstriktorische Substanz, welche durch konsekutive renale Ischämie ein akutes Nierenversagen auszulösen in der Lage ist.

Demgegenüber sahen andere Forscher wie MASON et al (1931), BLACKBURN et al (1954), LOWENSTEIN et al (1961) und JAENIKE/SCHNEEBERGER (1966) im Hämoglobin selber nicht die schädigende Substanz, sondern vermuteten, daß durch renale Ischämie die glomeruläre Filtration gesenkt wird und erst sekundär durch eine Obstruktion der Nierentubuli mit Hämoglobinzylindern der Nierenschaden verstärkt wird (BRANDT et al 1951; DALLNER et ERICSSON 1964; JAENIKE 1966; BURCK et al 1975; OCHS 1976; UNSELD et al 1976).

YORK and NAUSS (1911), BAKER and DODDS (1925), HESSE et al (1933), DeGOWIN et al (1937), BYWATERS and STEAD (1941), GOLDBERG (1962), RABINER et al (1970) und STEINHAUSEN (1975) machten die Obstruktion der Nierentubuli durch Hämoglobinzylinder allein für den Nierenschaden verantwortlich.

Wohingegen andere Beobachtungen von BOHLE (1967), JAENIKE (1967) und SCHUBERT (1968) dafür sprachen, daß bei einer Vorschädigung der Nieren, zum Beispiel durch massiven Blutverlust oder Dehydratation, die Hämoglobinzylinder nur einen zusätzlich verschlechternden Faktor darstellen.

Mehrere Studien (BAKER and DODDS 1925; DeGOWIN et al 1937; O'SHAUGNESSY et al 1939; BYWATERS and STEAD 1944; BING 1944) beobachteten ein akutes Nierenversagen in Abhängigkeit vom Urin-ph und vermuteten, daß durch eine Alkalisierung des Blutes vor der Hämoglobininfusion die Nierenfunktionsstörung verhindert werden könnte. Diese Befunde wurden aber durch Arbeiten von FLINK (1947), HAMILTON P.B. et al (1947a) sowie DALLNER and ERICSSON (1964) nicht bestätigt.

Die Beobachtungen von SUNDER-PLASSMANN et al (1975) und ADERHOLD (1976) zogen Nierenfunktionsstörungen in Abhängigkeit von der Dosis (UNSELD et al 1976) und der wiederholten Gabe, sowie der Einlaufgeschwindigkeit in Erwägung.
Zu ähnlichen Ergebnissen kamen schon PONFIK (1875), BAYLISS (1920), DeGOWIN et al (1937), FLINK (1947), LALICH et al (1947), HARRISON et al (1947), AMBERSON et al (1949) sowie HAMPTON et al (1950).

Die genauen Wirkmechanismen der oben aufgeführten Theorien auf die Nierenepithelien blieben bisher noch unbekannt oder stellen meist nur Mutmaßungen dar.

In den letzten Jahren wurden neben den schon besprochenen Eigenschaften besonders die Sauerstoffträgerfunktion der sf-Hb-Lösung hervorgehoben und weiter ausgearbeitet. Denn gerade die fehlende Sauerstoffträgerfunktion der normalen Plasmaexpander setzt ja deren Anwendbarkeit eine Grenze. Die Versuche von SCHMIER (1966) zeigten, daß durch einen Erythrozytenentzug bis zu einem Drittel des Ausgangshämoglobingehaltes und Volumenersatz durch Plasmaexpander wie Plasma, Dextran und Gelatine trotz unverändertem Blutdruck, nach 7 bis 10 Stunden ein normovolämischer irreversibler Schock erzeugt werden kann. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen KAPLAN and MURTHY (1975).

Die Sauerstoffbindung der sf-Hb-Lösung betreffend, stellte sich in neueren Beobachtungen folgendes Handicap heraus: zwar kann das infundierte Hämoglobin Sauerstoff binden, jedoch ist dessen O_2-Affinität größer als die des in Erythrozyten enthaltenen Hämoglobins. Hieraus resultiert eine Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve, d.h. O_2 kann nicht zu einem akzeptablen Druck in das Gewebe abgegeben werden. BONHARD (1973) ermittelte eine Linksverschiebung um circa 8 Torr, bei einem P_{50} von 19 mmHg im Vergleich zum normalen Erythrozyten-P_{50} von 27 mmHg. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen KAPLAN and MURTHY (1975), SUNDER-PLASSMANN et al 1972, 1973, 1975) sowie MESSMER et al (1973).

Die Ursachen für diese Linksverschiebung der O_2-Dissoziationskurve sind noch nicht restlos geklärt. Jedoch wurden folgende Hauptfaktoren vermutet und diskutiert:

1. Ein Mangel an 2,3DPG, welches physiologischerweise mittels einer lockeren elektrostatischen Bindung an das Hämoglobin in den roten Zellen angereichert ist. Jedoch wird das 2,3DPG des frei gelösten Hämoglobins zu schnell über die Nieren ausgeschieden. Aus diesem Grund mußte auch eine zusätzliche Gabe von 2,3DPG erfolglos bleiben. SUNDER-PLASSMANN (1975) ermittelte eine Verweildauer im Organismus von nur 15 Minuten, was die gute Initialwirkung der Lösung erklären würde.

BONHARD (1973) und JESCH et al (1975) versuchten durch Inkubation des Hämoglobins mit Pyruvat, Inosin und Phosphat den Gehalt an 2,3DPG zu erhöhen.

2. Da die Hb-Lösung im Vergleich zum Hämoglobin der roten Zellen verdünnt ist, neigt daher schon die Dissoziationskurve per se zum sogenannten "left-shift".

3. Der Bohr-Effekt, das bedeutet eine Änderung der Sauerstoffaufnahme, bzw. Abgabe des Hämoglobins in Abhängigkeit vom ph-Wert. (Erythrozyten-ph = 7,25; Plasma-ph = 7,4).

Besonders erwähnenswert sei hier die Arbeit von BENESCH et al (1969). Hier brachte man Pyridoxalphosphat über die Bildung einer Schiffschen Base in eine stabilere Bindung an das N-terminale Valin der Hb-Kette. Die Dissoziations-

kurve des nun Hb/PLP war signifikant nach rechts verschoben, im Vergleich zur bisher verwendeten Hb-Lösung. Hier zeigte sich nun aber ein kontroverses Verhalten von 2,3DPG und Pyridoxalphosphat. Hb/PLP verliert die Fähigkeit 2,3DPG zu binden, und umgekehrt behindert 2,3DPG die Inkorporation von Pyridoxalphosphat.

Ein weiteres Problem für die Anwendung von Hb-Lösungen in der Klinik betraf die von allen Untersuchern beobachtete zu kurze Verweildauer im Organismus. (Die HWZ betrug zwischen 2-4 Stunden). Dies bedeutet, wie UNSELD (1974) mit seiner Therapie des hämorrhagischen Schocks an Minipigs zeigte, daß spätestens nach dieser Zeit eine weitere sf-Hb-Lösung notwendig wird, um den Tod der Tiere unter dem Versuch zu verhindern. Er sah vorerst in der Anwendung von sf-Hb-Lösungen eine Überbrückungstherapie bis zum Einsatz von endgültigen Maßnahmen. Außerdem würde eine über das Maß des initialen Blutverlustes hinausgehende Infusion von sf-Hb-Lösung eine mögliche Potentierung der weiter oben schon beschriebenen Nierenschäden einschließen.

Eine Möglichkeit, die Verweildauer des sf-Hämoglobins im Organismus zu verlängern, besteht in der Vergrößerung des Hb-Moleküls, z.B. mittels chemischer Bindung an Humanalbumin, Oxypolygelatine oder durch Polymerisation. Durch "Hämalbumin" konnte zwar die Überlebenszeit der Tiere im Vergleich zu sf-Hämoglobin verlängert werden, doch zeigte das "Hämalbumin" nicht die typische S-Konfiguration der O_2-Dissoziationskurve und somit eine Erschwerung der O_2-Anlagerung. (SUNDER-PLASSMANN et al 1975).

Zusammenfassend stellte sich heraus, daß neben den beobachteten und in ihrer Ursache noch ungeklärten Nierenschädigungen die ungenügende intravaskuläre Persistenz, sowie die links verschobene O_2-Dissoziationskurve, die Hauptfaktoren für eine Nichtanwendbarkeit der sf-Hb-Lösung sind. An diesen Punkten sollte die Weiterentwicklung der sf-Hb-Lösung verstärkt ansetzen.

In der nun folgenden Arbeit möchte ich mich hauptsächlich auf neuere Arbeiten beziehen. Im Besonderen auf die Ergebnisse der Beobachtungen von UNSELD, ADERHOLD und MILLING, da diese auf Grund der ähnlichen Versuchsbedingungen eine besse Vergleichsebene bieten als andere oben erwähnte Arbeiten.

METHODIK

MATERIAL

Wir infundierten den Tieren sf-Hb-Lösungen, welche nach der Methode von BONHARD (1972) hergestellt wurden: das Human-Hämoglobin wird durch Hämolyse mit demineralisiertem, destilliertem Wasser aus den Erythrozyten herausgelöst; durch Zentrifugation wird das Stroma entfernt. Im nächsten Schritt werden die K^+-Ionen durch Kationenaustauscher beseitigt und das Ganze einer sterilen Filtration unterzogen. Die so gewonnene Lösung wird einen Monat lang auf Keimfreiheit getestet.

Zur Anwendung kamen vier verschiedene Lösungen[1)], welche nach dem oben genannten Prinzip hergestellt worden waren. Der Hämoglobingehalt betrug durchschnittlich 58 gr/L. Die Elektrolytkonzentration lag für Natrium bei durchschnittlich 92 mval/L, für Kalium bei 1,4mval/L und für Chlor bei durchschnittlich 50mval/L. Nähere Einzelheiten zeigt die folgende Tabelle:

Charg. Nr.	Ges.-Hb (g/L)	rel.% Met.Hb	Glucose (g/L)	Na	K	Cl
				(mval/L)		
750 127	61	0,7	32	95	2,2	57
750 131	60	0,9	32	90	1,6	51
750 411	56	1,1	32	97	1,6	48
750 806	57	0,8	29	87	0,3	52

1) Fa. BIOTEST

Die Tiere der B-Serie erhielten folgende Lösungen:

750 127: Kati
750 131: Leni und Minna
750 411: alle übrigen Tiere der Serie

Folgende Lösungen infundierten wir den Tieren aus der D-Serie:

750 411: Stina, Thea und Ute
750 806: erhielten die anderen Tiere der Versuchsreihe.

Zum Offenhalten der venösen Zugänge benutzten wir eine Halbelektrolytlösung[1].

Die Tiere der Gruppe D erhielten im Unterschied zur Gruppe B im Verlauf der CLP. I 100 ml eines osmotischen Diuretikums[2], 1000 ml Halbelektrolytlösung[1], sowie 500 ml Glucose 5%.

VERSUCHSTIERE

Die insgesamt 21 Minipigs (dwarf-pig, Minnesota-Schwein) wurden im Institut für Tierzucht und Haustiergenetik (Versuchsgut Domäne Relliehausen) der Universität Göttingen gezüchtet (STRUCK, 1973).

Die D-Serie hatte ein Durchschnittsgewicht von 16,3 kg, die Tiere der B-Serie waren durchschnittlich 23,7 kg schwer.

APPARATE

Das pro Minute durch die Niere "geklärte" Plasma wurde nach dem Prinzip: UxV/P (Konzentration der Substanz im Urin mal der Urinmenge pro kg/Konzentration im Plasma) berechnet (SMITH, 1956).

Uns interessierten die Clearance-Werte für Kreatinin, BUN (dem Harnstoff entsprechend) und Harnsäure.

---

1) TUTOFUSIN B^{R} (PFRIMMER)
2) TUTOFUSIN S 40^{R} (PFRIMMER)

Nach einer von KONOLD et al (1972) angegebenen Methode wurde ein Blasenballonkatheter mit Hilfe eines Proktoskops in die Urethra eingeführt, um die Urinausscheidung mittels eines Stundenurimeters quantitativ und fortlaufend messen zu können.

Über Arterien- bzw. Venenkatheter erhielten wir die nötigen Blutproben. Für die Gewinnung von Serum zur Bestimmung der Clearance-Werte, wurde frisch abgenommenes Blut in Glasröhrchen abgefüllt und die Gerinnung abgewartet. Nachdem der Überstand noch im Tierstall zweimal zentrifugiert worden war, wurde er in Röhrchen abgegossen und zur genaueren Bestimmung ins Labor gebracht[1].

Die Werte des Säure-Basen-Haushaltes und die Blutgasanalysen wurden mit dem AVL-Gas-Check (System K.HARNONCOURT) bestimmt[2].

Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mit der Thermoinjektionsmethode (SCHORER, 1967) und direkt anzeigendem Rechengerät ermittelt. Im Prinzip wurde hierbei 5 ml eiskalter Tutofusin B-Lösung über einen Katheter in den rechten Vorhof injeziert und die dadurch bedingte Änderung der Bluttemperatur von der im Aortenbogen liegenden Thermistorsonde[3] in Form einer Temperatur-Verdünnungskurve notiert[4].

Der Pulmonalisdruck wurde über einen Swan-Ganz-Einschwemmkatheter, dessen Spitze in der art.pulmonalis lag, von einem elektrischen Druckmeßgerät abgelesen und registriert [5].

Der mittlere arterielle Druck wurde von einem Druckmeßkopf[6] übernommen und ebenfalls von einem elektrisch gedämpften Druckmeßgerät[7] abgelesen und über einen Schreiber sofort registriert.

---

1) Wir danken Herrn Prof.Dr. W.Heller und seinen Mitarbeiterinnen für ihre Beratung und Hilfe.

2) Inaug.Diss. Maria Göbel-Schlatholt, Tübingen 1979

3) Thermistorsonde vom Typ U23 US der Standard Elektrik Lorenz AG Nürnberg.

4) Herzzeitvolumenmeßgerät nach SLAMA und PIPER der Firma Fischer KG Göttingen.

5) Firma Hellige

6) Firma Statham (SP 37)

7) Firma Hellige

Die Kontrolle der Herzaktion erfolgte über zwei Druckmeßeinheiten mit Statham-Druckaufnehmern zur Druckmessung und über eine EKG Monitoreinheit mit Skop zur Herzfrequenzmessung.

STATISTIK

Wir verglichen die Ergebnisse der einzelnen Gruppen nach Verabreichung der sf-Hb-Lösung miteinander. Dabei wollten wir feststellen, ob und in welchem Umfang Veränderungen eingetreten waren.

Die Hypothese, daß zwei Kollektive hinsichtlich eines Merkmals oder mehrerer Merkmale übereinstimmen, wird Nullhypothese genannt.

Es wird angenommen, daß die wirkliche Differenz = Null ist, und die gefundene nur zufällig von Null abweicht. Ein statistischer Vergleich ist eine Methode, welche die Entscheidung, ob die Nullhypothese beibehalten wird oder nicht, prüft.

Stellen wir bei einem statistischen Test nur eine einzige Hypothese auf, die Nullhypothese, und dient dieser Test nur dazu, zu prüfen, ob diese Hypothese nicht verworfen werden soll, so spricht man von einem Signifikanztest.

Führt eine Prüfung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von beispielsweise 5% (Signifikanzniveau) zur Feststellung eines Unterschiedes, so wird die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese (Arbeitshypothese) - die Grundgesamtheiten unterscheiden sich - akzeptiert.

Der Unterschied beruht also nicht auf einem Zufallsprozeß, sondern auf einem Unterschied der Grundgesamtheiten (SACHS, 1972).

Zur statistischen Auswertung der gemessenen Ergebnisse wurde der U-Test nach WILCOXON, MANN und WITHNEY (SACHS,1972) für unabhängige Stichproben und der WILCOXON-Test (SACHS, 1972) für abhängige Stichproben ausgeführt.

Die Frage war, läßt sich die Nullhypothese (H_0) bestätigen? Das Signifikanzniveau lag bei 5%.

Für die Testgrößen gelten folgende Kriterien:

U-Test bzw. WILCOXON-Test:

Wenn U bzw. $t_w \leq 1{,}96$ dann Annahme von H_0

Wenn U bzw. $t_w \geq 1{,}96$ dann Ablehnung von H_0

Errechnet wurden:

1) Median $\bar{w}$

2) Quartilsabweichung $s_{\bar{w}}$

3) prozentuale (%) Abweichung von $\bar{w}$

4) prozentuale (%) Abweichung von $s_{\bar{w}}$

5) U-Test)
) bei paarweiser Anordnung
6) WILCOXON-Test)

Umrechnungen:

BUN, Kreatinin und Harnsäure wurden anstatt in den konventionellen Einheiten mg% auf die neuen Einheiten (mmol/L bzw. µmol/L) umgerechnet.

VERSUCHSÜBERSICHT (Vgl.Tab.Nr. 1_B, 1_D, 2, 3)

Versuchsserien

Die Versuchsreihe umfaßte drei Tiergruppen A, B und D. Die 10 Minipigs der Gruppe A wurden ohne Einsatz der sf-Hb-Lösung lediglich dem Schockmodell ausgesetzt und bis zum Tode beobachtet[1].

In der Gruppe B (n=8) wurde nach Entblutung und Reduktion des HZV auf die Hälfte des Ausgangswertes nur mit sf-Hb-Lösung therapiert. Die Tiere der Gruppe D (n=8) bekamen, um eine kräftige Diurese zu induzieren, nach Reduktion des HZV synchron zur Hämoglobinlösung 100 ml eines osmotischen Diuretikums; im Verlauf der CLP. I 1000 ml Halbelektrolytlösung sowie 500 ml Glucose 5% in Form einer Infusion.

Versuchsablauf

Zur Prämedikation wurden ca. 10 mg/kgKg Ketamine (Ketanest^R), 0,5 mg Atropin und meist 0,6 ml Azaperon (Stresnil^R) bzw. 0,5-1,5 ml Thalamonal^R (Serie B) in einer Mischspritze intramuskulär injeziert. Zur Infektionsprophylaxe erhielten die Tiere einmalig 1 Million IE Clemizol-Penicillin-G (Megacillin^R).

Nachdem die Tiere eingeschlafen waren, wurden sie gewogen, gesäubert und dann auf ein krippenähnliches, V-förmiges Gestell, den OP-Tisch gelegt und in Rückenlage an den Extremitäten festgebunden.

Der Blasenballonkatheter wurde eingeführt, sowie zwei Stichelektroden über der Herzregion zur Registrierung der Frequenz und die Elektroden des EKG.

Über einen Multiskriptor konnten wir den Kreislauf ständig überwachen. Eine Narkose, bestehend aus einem Lachgas-Sauerstoffgemisch (3:2) plus Halothane^R, wurde nur im Bedarfsfall, bei großer Unruhe angewandt. Ansonsten bestand die

---

1) Inaug.Dissertation Michael Schulze, Universität Tübingen (1979)

weitere Narkose in gelegentlich intravenös verabreichten Narkotika.(Ketanest^{R}, Thalamonal^{R}, Rohypnol^{R}).

Insgesamt wurden nach Infiltration des Gewebes mit 1% Mepivacain-(Scandicain^{R}) Lösung vier Venae Sectio durchgeführt. Ein weitlumiger PVC-Katheter wurde in der rechten Vorderbeinbeuge über die freigelegte vena cephalica in die vena cava superior vorgeschoben und diente zur Injektion von Narkotika, danach der Injektion der Kältelösung zur Herzzeitvolumenbestimmung, ansonsten zur Gabe von Infusion und zur Retransfusion. Zur Erhaltung der Katheterdurchgängigkeit lief ständig eine Halbelektrolytlösung (Tutofusin B^{R}) von 2-5 Tropfen/min mit einem Zusatz von 5000 IE Heparin (Liquemin^{R}).

Zur Messung des Pulmonalisdrucks unter Druckkontrolle wurde ein Swan-Ganz-Einschwemmkatheter über eine weitere Venae Sectio in die rechte arteria pulmonalis eingeführt.

Die Thermistorsonde, zur Bestimmung des HZV, sowie ein arterieller Katheter zum Entbluten und zur Entnahme arteriellen Mischblutes für das Labor, wurden über Arteriae Sectio gelegt.

Darauf wurden die Tiere innerhalb von 30 Minuten entblutet. Das Blut wurde in Blutspenderflaschen mit ACD-Stabilisatorflüssigkeit[1)] aufgefangen. Als Maßstab für die Menge des abzulassenden Blutes galt der halbe HZV-Ausgangswert. Die Tiere blieben noch eine weitere halbe Stunde im Schock und wurden bei 50% ihres Ausgangs-HZV gehalten. Sie erhielten eine Stunde nach Beginn der Entblutung die sf-Hb-Lösung (Beginn CLP. I), und zwar entsprechend der vorher abgelassenen Menge Blutes, innerhalb von 30 Minuten infundiert.

Während der CLP. I wurden halbstündlich die Kreislaufparameter kontrolliert, sowie Blut- und Urinproben entnommen. Dann erfolgte über 60 Minuten die Retransfusion. Bis auf einen venösen Zugang für weitere Blutentnahmen und Infusionen wurden alle Katheter entfernt und die Tiere

---

1) Fa. BIOTEST

in den Stoffwechselkäfig gebracht. Auch der Blasenkatheter blieb dann wenn möglich bis zum Ende der CLP. V liegen. Im Stoffwechselkäfig erhielten die Tiere Nahrung und Wasser nach Bedarf. Sie wurden hier zwei Tage beobachtet und am Ende der CLP. V nach Entfernung aller Katheter in die Box entlassen.

Etwa 6 Tage nach dem Versuch erfolgte die linke Nierenexstirpation, sie bekamen eine weitere Injektion von 1 Million IE Megacillin^{R}. Nach 4-5 Wochen kamen die Tiere bei der rechten Nierenexstirpation ad exitum. Die entnommenen Nieren wurden in Formalin fixiert aufbewahrt.

Folgende Parameter wurden mit Hilfe der Blut- und Urinproben bestimmt: Clearance von Kreatinin, BUN und Harnsäure; Kreatinin, BUN und Harnsäure im Serum und im Urin; Gesamthämoglobin; Serumhämoglobin; Hämoglobin im Urin; Hämatokrit; Elektrolyte und die Blutgase sowie die Blutfette.

Die fortlaufend durchnummerierten Blutentnahmen erfolgten zu den hier beschriebenen Zeitpunkten:

-Versuchsverlauf:

Nr. 1: Ausgangswert vor der Entblutung
Nr. 2: Ende der Entblutungszeit (nach 60 Minuten; Beginn der CLP. I)
Nr. 3: Ende der Hämoglobininfusion (30 Minuten nach der Entblutung)
Nr. 4: 120 Minuten nach Entblutung (Hälfte der CLP. I)
Nr. 5: 210 Minuten nach Entblutung (Ende der CLP. I)
Nr. 6: Ende der Retransfusion (270 Minuten nach Entblutung)

-in der Beobachtungsphase:

Nr. 7: ca. 12 Std. nach Versuchsende (Ende der CLP. II)
Nr. 8: ca. 24 Std. nach Versuchsende (Ende der CLP. III)
Nr. 9: ca. 36 Std. nach Versuchsende (Ende der CLP. IV)
Nr.10: ca. 48 Std. nach Versuchsende (Ende der CLP. V)

- bei der Nierenexstirpation:

Nr.11: vor der Nierenexstirpation links
Nr.12: vor der Nierenexstirpation rechts

Bei jeder Blutabnahme wurde auch eine Urinprobe entnommen und am Ende der einzelnen Clearance-Perioden die Sammelurinmenge bestimmt.

Die fünf Clearance-Perioden dienten zur Erfassung der Nierenfunktion nach Ischämie und sf-Hb-Lösung.

Jeweils am Ende einer Clearance-Periode erfolgte durch den venösen Zugang nach vorhergegangener sorgfältiger Spülung und Verwerfung der ersten 20 ml Blut eine Blutentnahme, und nach Bestimmung des Sammelurins wurde eine Probe zur Analyse entnommen.

Während der CLP. II und III infundierten wir den Tieren der Gruppe D, falls die venösen Zugänge noch vorhanden waren und die Tiere sie sich nicht schon selber entfernt hatten, jeweils 1000 ml Flüssigkeit. Die Tiere der Serie B erhielten hingegen in den gleichen Zeiträumen nur jeweils 500 ml. Wir infundierten im Wechsel 500 ml Tutofusin B^R und 500 ml Glucose 5%.

ERGEBNISSE

Verhalten der Tiere unter dem Versuch und Mortalität

Bei fast allen Tieren der Gruppen D und B konnten wir unabhängig von der sf-Hb-Lösung starke Unruhe, vermehrten Speichelfluß und teilweise Muskelzittern registrieren.

Gegen Ende der Entblutungszeit (insgesamt eine Stunde), vor Gabe der sf-Hb-Lösung, beobachteten wir Hautblässe, Abkühlung der Extremitäten, Hyperventilation bis zu einer Frequenz von 160/min, zum Teil Schnappatmung, sowie Cyanose der Schleimhäute. Diese Symptomatik konnte durch Gabe von sf-Hb-Lösung gebessert werden, verschlimmerte sich jedoch wieder nach Überschreiten der ersten Hälfte der CLP. I (1 1/2 Stunden nach der sf-Hb-Lösung) bis zu teilweise bedenklichen Schockzuständen und konnte wiederum durch eine Retransfusion des eigenen Blutes erheblich gebessert werden.

Unter der Gabe von sf-Hb-Lösung beobachteten wir eine Rötung der Schleimhäute, der Vulva, des Afters und der Schnauze, zum Teil auch der gesamten Hautoberfläche. Bei einem Tier (B-788) traten Erytheme am Bauch auf.

Die meisten Tiere konnten nach beendigtem Eingriff in relativ gutem Zustand in den Stoffwechselkäfig gebracht werden.

Verhalten einzelner Tiere: (Vgl.Tab.Nr.: 1_B, 1_D; Abb.Nr. 1, 2)

In der Gruppe B fiel bei den meisten Tieren die erhöhte Temperatur - bis zu 40,8°C - auf. Teilweise bestand diese Temperaturerhöhung schon vor dem Versuchsbeginn.

In der Gruppe B starb das Tier B-435 bereits 30 Minuten nach dem Operationsbeginn vor der Entblutung und konnte trotz zweimaliger Reanimationsversuche nicht am Leben erhalten werden.

Ein weiteres Tier, B-918, entfernte sich selber während großer Unruhe die Thermistorsonde. Daher mußte der Versuch abgebrochen werden. Dieses Tier konnte auch nicht mehr in einen weiteren Versuch hineingenommen werden, da keine weiteren oberflächlichen Gefäße zur Venae Sectio zur Verfügung standen. Minna verhielt sich unter dem Versuch sehr unruhig, zeigte starke Hyperventilation, sowie Temperaturanstieg auf 40,4 °C. Im Stoffwechselkäfig beobachteten wir Schüttelfrost und weitere Temperaturerhöhung. Wir gaben mehrmals Antibiotika und Antipyretika.

Die Nierenexstirpation links erfolgte regelrecht am 5.Tag. Dabei entdeckten wir am linken Hinterbein, im Bereich der Operationswunde ein tennisballgroßes Serom. Die Wundflüssigkeit wurde abgelassen und weitere antibiotische Behandlung durchgeführt.

Da der Zustand des Tieres sich verschlechterte, Schlaffheit, sowie Abmagerung sichtbar wurden, erfolgte die vorzeitige Exstirpation der rechten Niere. Diese erwies sich als stark vergrößert.

Bei Paula wurde kurz vor Eintritt des Todes, am 29.Tag, die rechte Nierenexstirpation durchgeführt. Trotz einer Sektion des Tieres blieb die Todesursache ungeklärt.

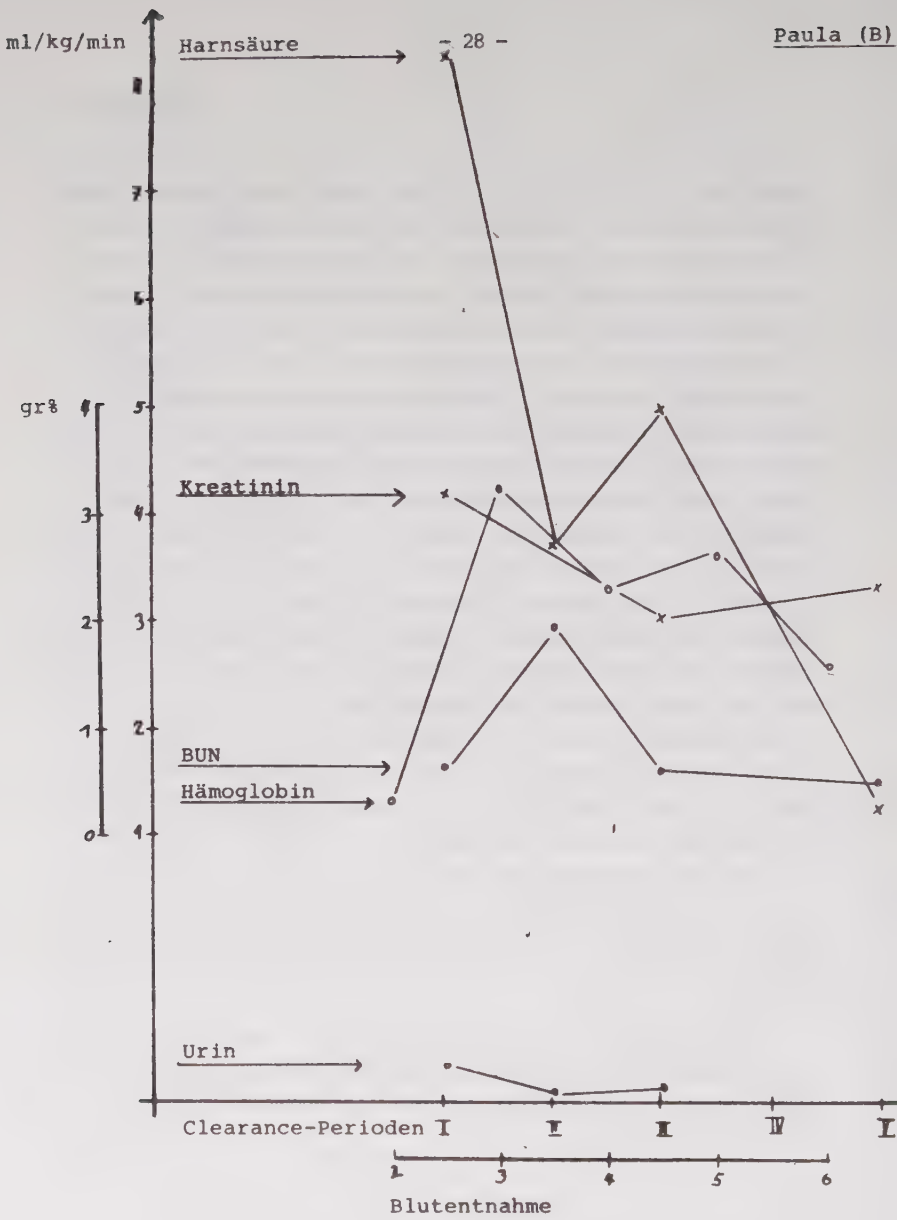

Abb.1: Verlaufsbeobachtung Paula (B):
Kreatinin-Harnsäure-BUNclearance, Urinfluß
im Verlauf der CLP. I-V
Freies Hämoglobin im Serum zum Zeitpunkt der
Blutentnahme 2-6

Auch Querulante hyperventilierte, und ihre Körpertemperatur stieg bereits vor dem Versuchsbeginn bis auf 40,8 °C an. Das Tier wurde nach Beendigung des Eingriffs in gutem AZ in den Stoffwechselkäfig entlassen. In der Box magerte das Tier auffällig ab. Die linke Niere wurde daher verzögert erst am 9.Tag nach dem Eingriff entnommen. Bedingt durch eine rapide Verschlechterung des AZ, führten wir die Exstirpation der rechten Niere vorzeitig durch. Die rechte Niere zeigte petechiale Blutungen an der Nierenoberfläche. Das Tier erbrach gallig und starb im Lungenödem.

In der Gruppe D wurden insgesamt 13 Versuche begonnen, wovon 5 vorzeitig abgebrochen werden mußten.

Ein Tier, D-919, verblutete unter dem Versuch aus dem arteriellen Katheter, nachdem es sich diesen in starker Unruhe mit Erfolg selbst entfernt hatte.

D-1053 verstarb während der Entblutungszeit. Wahrscheinlich hatte es kreislaufmäßig den massiven Blutverlust nicht schnell genug kompensieren können.

D-1055 zeigte unter der Gabe von sf-Hb-Lösung eine plötzliche Zustandsverschlechterung und starb kurz nach Beendigung der Infusion. Eine mögliche Verunreinigung der sf-Hb-Lösung durch Pyrogene wurde als Ursache in Erwägung gezogen.

Bei dem Tier D-447 wurde der Versuch abgebrochen, da es sich nach Gabe der sf-Hb-Lösung nicht von dem vorhergegangenen Schockzustand erholen konnte. Außerdem war während der Katheterisierung der Blase eine Urethraruptur aufgetreten.

Belastend kam noch hinzu, daß dieses Tier vorher schon einmal mit der Nummer D-438 in einem Versuch gewesen war. Auch dieser konnte nicht zu einem Ende gebracht werden, da unter der Einführung des Pulmonalisdruckkatheters in den rechten Vorhof sich plötzlich ein Bigeminus einstellte, welcher sich durch medikamentöse Therapie nicht beeinflussen ließ.

Stina befand sich nach dem Eingriff in einem schlechten AZ und wurde nur mit Bedenken in den Stoffwechselkäfig gebracht.

Sie litt unter Atembeschwerden und lag ganz schlaff in ihrem Käfig. Der vorzeitige Tod erfolgte durch Tötung des Tieres, da, vielleicht hervorgerufen durch eine ungünstige Lagerung auf dem Operationstisch eine Querschnittslähmung aufgetreten war. Erschwerend kam noch hinzu die große Unruhe des Tieres während der Operation.

Thea verstarb vorzeitig im Lungenödem. Am 6.Tag nach dem Versuch waren Schnauze, Ohren und Bauch zyanotisch verfärbt. Der AZ war äußerst schlecht. Wir führten eine Sektion durch. Diese zeigte eine stark ödematös veränderte Lunge mit Atelektasen.

Ute reagierte auf den Entblutungsbeginn mit Cyanose, Erbrechen und Schnappatmung. Der Versuch mußte für einige Stunden unterbrochen werden, konnte aber nach Retransfusion des eigenen Blutes, Reanimation, Sauerstoffgabe, Trispuffer, Gabe von Effortil^{R} und Strophantin intravenös weiterfortgesetzt werden.

Auch Xenia befand sich gegen Ende der Untersuchungsperiode - am 30.Tag - in schlechtem AZ. Sie hatte wenig gefressen und lag schlaff in der Box mit livide verfärbter Haut. Schon die linke Niere hatte lila Verfärbungen auf der Oberfläche gezeigt. Die rechte Niere zeigte sich hingegen normal groß mit blasser Rinde.

Zita war nach der sf-Hb-Lösung sehr unruhig. Auch hier trat der Tod des Tieres vorzeitig ein, einen Tag nach der linken Nierenexstirpation. Eine Ileussymptomatik stellte sich als die Todesursache heraus.

Somit wurden in der Gruppe B von 10 Versuchen 8 bis zu Ende durchgeführt. Drei Tiere starben frühzeitig; den weiteren fünf Tieren wurde in gutem AZ die rechte Niere entnommen, und dann wurden sie getötet.

In der Gruppe D wurden 13 Versuche angefangen, wovon fünf Versuche abgebrochen werden mußten. In den acht verbleibenden Versuchsanordnungen verstarben drei Tiere vorzeitig, die rechten Nieren konnten nicht mehr entnommen werden.

Im Allgemeinen wurde deutlich, daß die Tiere aus der Gruppe D weitaus schlechter und dramatischer auf den Eingriff reagierten, als die meisten Tiere der Gruppe B.

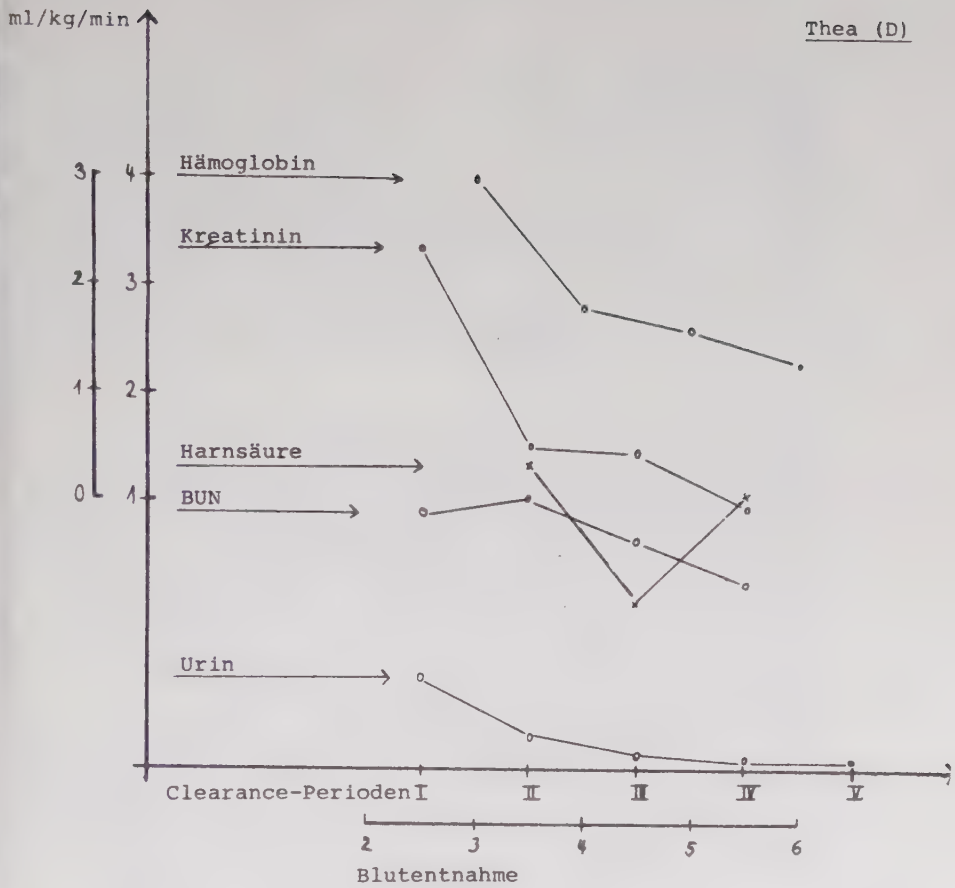

Abb.2: Verlaufsbeobachtung Thea (D):
Kreatinin-Harnsäure-BUNclearance, Urinfluß im Verlauf der CLP. I-V.
Freies Hämoglobin im Serum zum Zeitpunkt der Blutentnahme 2-6

Gewichtsverhalten: (Tab.Nr. 1_B und 1_D)

Bis auf Ute nahmen alle Tiere der Gruppe D leicht an Gewicht zu.

Bis zum Zeitpunkt der linken Nierenexstirpation, am 6.Tag nach dem Versuchsbeginn, zeigte Viktoria die größte Gewichtszunahme von 2,6 kg. Auch in der Gruppe B konnten wir meistens eine leichte Zunahme des Körpergewichts feststellen. Nur das Ausgangsgewicht von Kati und Nina fiel bis zur linken Nierenexstirpation um Weniges ab.

Hämoglobinverteilung im Serum: (Tab.Nr. 4, 16, 23; Abb.Nr. 3)

Bei allen Tieren der Gruppe D und B konnte nach Beendigung der Hämoglobininfusion ein Serumhämoglobingehalt von bis zu 3,2 gr% nachgewiesen werden. Diese erhöhten Serumspiegel sanken dann im weiteren Verlauf der CLP. I und zu Beginn der CLP. II bei einzelnen Tieren um 100% bis 200% wieder ab. Auch nach Retransfusion des eigenen Blutes konnte kein erneuter Anstieg des Serum-Hb's beobachtet werden.

Die Abweichung vom Ausgangsmittelwert (=100%) betrug in der Gruppe D zum Zeitpunkt der Blutentnahme 6 (abgenommen sofort nach Abschluß der Retransfusion) -52% bzw. -49% in der Gruppe B; wir erhielten eine prozentuale Quartilsabweichung von 69% in der Gruppe D; bezw. von 25% in der Gruppe B.

Hämoglobinverteilung im Urin: (Tab.Nr. 4, 17, 23; Abb.Nr.3)

In der Gruppe D stieg der Urinhämoglobinspiegel von 0,30 g bis zur Abnahme der 6.Blutprobe (0,57 gr%) kontinuierlich an. Die Urinspiegel lagen hier weit unter denen der Gruppe B.

In der Gruppe B wurde der höchste Hämoglobinspiegel im Urin (2,20 gr%) bei der 4.Blutabnahme, i.e. 1/2 Stunden nach Einlaufen der sf-Hb-Lösung, gemessen. Die Abweichung vom A.W betrug +214% mit einer Streuung von 42%. Dem folgte ein Abfa bis auf 0,6 gr%.

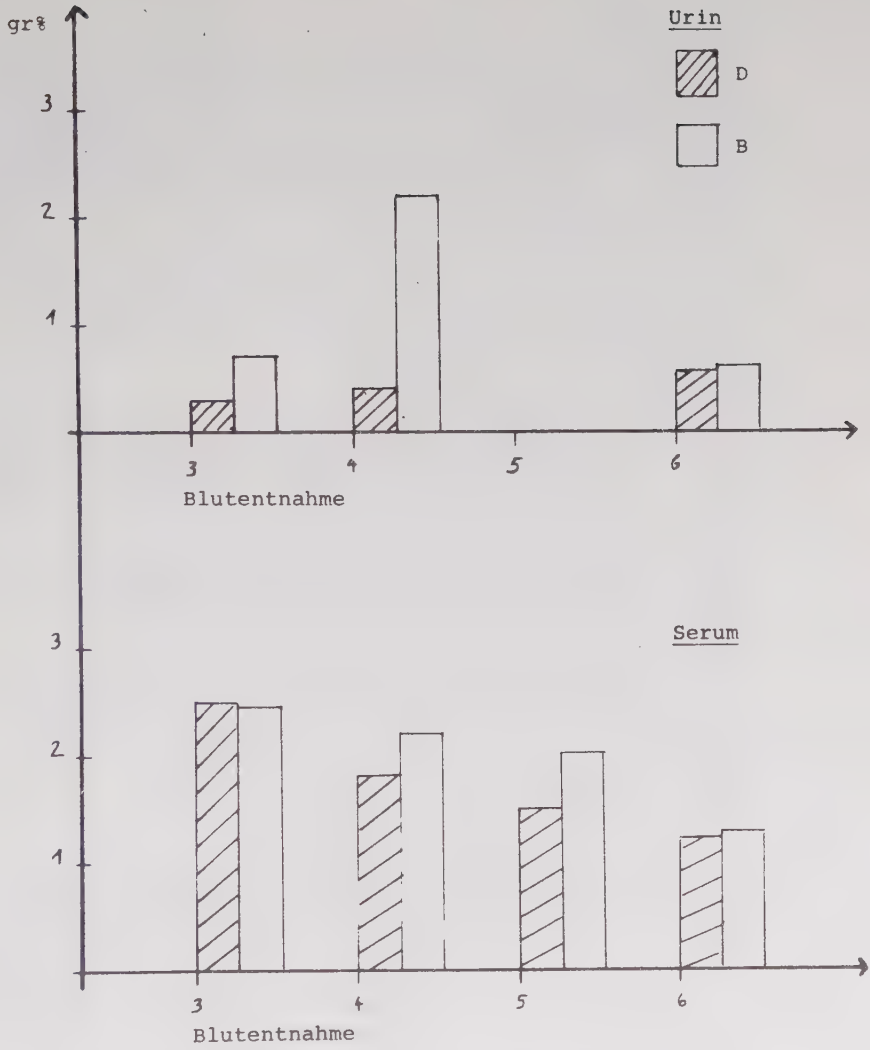

Abb.3: Freies Hämoglobin im Serum und Urin:
zum Zeitpunkt der Blutentnahme 3-6
Gruppe D+B; Median ($\bar{w}$)

Nierenfunktion

Die wichtigsten Parameter für die Beurteilung der Nierenfunktion wurden graphisch dargestellt und in Tabellen zusammengefaßt: Kreatinin-, Harnsäure-, BUNclearance, sowie die Diurese. Die Darstellungen zeigen die Abweichungen vom Ausgangswert (100%) in Prozenten an, ebenso die prozentuale Änderung der Quartilsabweichung (=Streuung).

Hieraus ist der Verlauf während des gesamten Versuchsablaufs von CLP. I bis CLP. V nach der Infusion von sf-Hb-Lösung ersichtlich. Ebenfalls wird der Unterschied von Gruppe D zur Gruppe B deutlich.

Bei einigen Parametern konnte ein Ausgangswert (A.W.) vor Gabe der sf-Hb-Lösung ermittelt werden. In diesen Fällen dient er als Vergleichsbasis. Jedoch in den meisten Fällen wurde der Wert CLP. I für 100% angesetzt.

In der Regel wurde in den Tabellen und Grafiken mit dem "Median" und der "Quartilsabweichung" gearbeitet.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung wurden in Tab.Nr. 16-28 zusammengefaßt.

Die Tabellen 29 bis 35 zeigen Nierenfunktionsparameter der einzelnen Tiere im Verlauf der Beobachtungsperioden.

Diurese (Vgl. Tab.Nr. 5, 18, 24; Abb.Nr. 4)

In der Gruppe D beobachteten wir direkt nach Gabe der sf-Hb-Lösung während der CLP. I eine starke Zunahme der Diurese. Der Ausgangswert (CLP. I) lag bei 0,315 ml/kg/min und sank bis zur CLP. IV stark statistisch signifikant bis auf 0,038 ml/kg/min ab und zeigte erst wieder in der CLP. V eine gegen CLP. IV nicht signifikante Steigerung auf 0,050 ml/kg/min.

Auch in der Gruppe B war die Diurese direkt nach sf-Hb-Lösung gesteigert, aber im Vergleich zur Gruppe D weitaus geringer.

Gegenüber CLP. I fiel die Diurese in der CLP. II von 0,079 ml/kg/min auf 0,039 ml/kg/min statistisch signifikant ab, ließ aber in der CLP. III mit 0,036 ml/kg/min

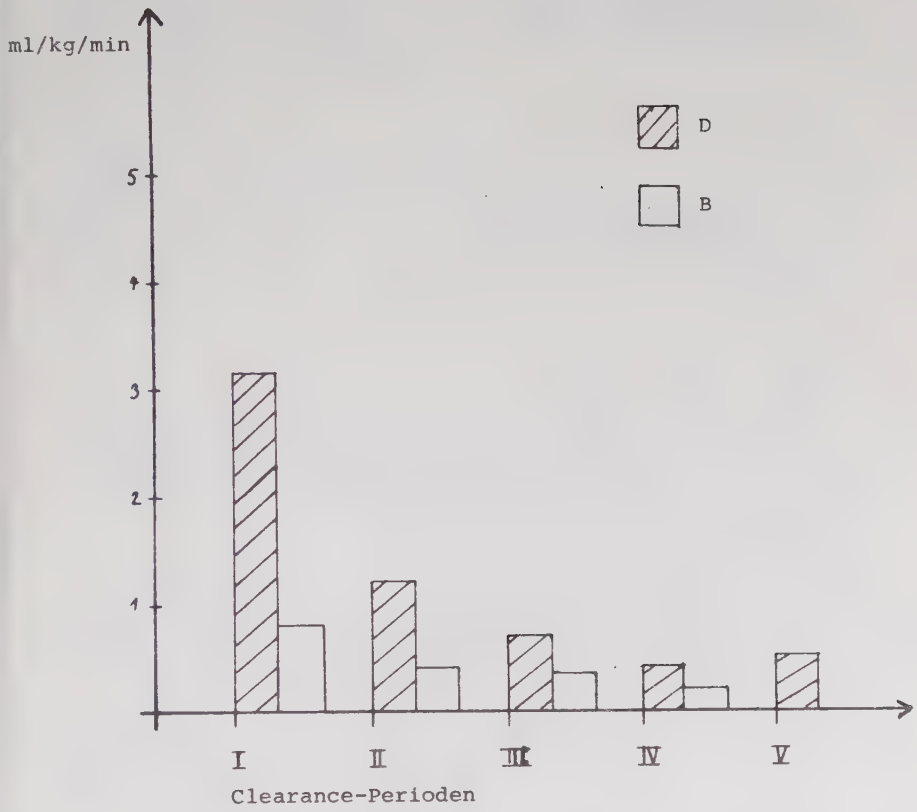

Abb.4: Urinfluß
im Verlauf der CLP. I-V, Gruppe D+B
Median ($\bar{w}$)

keine weitere statistische Signifikanz mehr erkennen.

Im statistischen Gruppenvergleich war die Diurese der Gruppe D gegenüber der Gruppe B innerhalb der CLP. I und II erheblich signifikant erhöht. In der CLP. III und IV konnte diese Signifikanz nicht mehr aufrechterhalten werden.

Direkt nach Gabe der sf-Hb-Lösung und schon während der Infusion verfärbte sich der Urin dunkelrot. Diese Verfärbung konnten wir zum Teil noch bis in die CLP. II verfolgen. Sie erreichte ihren Höhepunkt in der ersten Hälfte der CLP. I. In der zweiten Hälfte der CLP. I begann sich der Urin wieder aufzuhellen.

Infusion (Tab.Nr. 6, 2)

Den Tieren der Serie D wurden von der sf-Hb-Lösung im Mittel 0,847 ml/kg/min, denen der Serie B 0,693 ml/kg/min infundiert. Die Tiere erhielten Lösungen mit unterschiedlichem Hämoglobingehalt. Die gegebene Menge von 0,847 ml/kg/min in der Gruppe D entsprach einer mittleren Gesamtmenge an Hämoglobin von 24,8 bzw. 1,49 gr/kgKg bei einer Quartilsabweichung von 0,19. Dem entsprach in der Gruppe B eine mittlere gegebene Gesamtmenge von 30,5 gr pro Tier, bzw. 1,2 gr/kgKg bei einer Quartilsabweichung von 0,26.

Weiterhin erhielt die Gruppe D in der CLP. I im Mittel 0,42 ml/kg/min an zusätzlicher Flüssigkeit, sowie 0,06 ml/kg/min während der CLP. II. Den Tieren der Gruppe B wurden nur 0,07 ml/kg/min in der CLP. I infundiert, um den venösen Zugang offenzuhalten.

Harnpflichtige Substanzen im Serum

Kreatinin (Tab.Nr. 7, 25)

Der Serumkreatininspiegel stieg sowohl in der Gruppe D, als auch in der Gruppe B von einem für beide Gruppen gleichen A.W. von 70,72 µmol/L auf seinen höchsten Wert in der CLP. I (88,40 µmol/L). Innerhalb der CLP. II und III fielen die Werte wieder ab, in der Gruppe B stärker als in D. Jedoch stieg

er in der Gruppe D in der CLP. IV und V erneut an bis auf den Ausgangswert.

In der Gruppe B zeigte sich eine ansteigende Tendenz erst wieder in der CLP. V, eine Beobachtungsphase später als in der Gruppe D, blieb dort aber mit 61,88 µmol/L unterhalb des Ausgangswertes.

Harnsäure (Tab. Nr. 8, 25)

Der Serumharnsäurespiegel stieg in der Gruppe D während der CLP. III bis auf seinen höchsten Wert (56,50 µmol/L) an, sank in der CLP. IV unter den A.W. ab, um dann in der CLP. V (47,63 µmol/L) wieder erheblich über den A.W. anzusteigen.

Ganz im Gegensatz dazu fiel der Spiegel in der Gruppe B bis zur CLP. III (5,94 µmol/L) unter seinen A.W. von 14,86 µmol/L ab und lag erst wieder in der CLP. V mit 17,84 µmol/L leicht über dem Basiswert.

BUN (Tab. Nr. 8, 25)

Bei den BUN-Werten der Gruppe D registrierten wir im Serumspiegel zuerst ein leichtes Absinken vom A.W. (1,83 mmol/L) auf 1,50 mmol/L in der CLP. I. Dann erfolgte ein plötzlicher Anstieg in der CLP. II (2,66 mmol/L) mit nachfolgendem kontinuierlichem Abfall bis unter den A.W. in der CLP. V (1,66 mmol/L).

Der A.W. der Gruppe B war hier wieder gegenüber dem der Gruppe D erhöht (2,16 mmol/L), stieg kontinuierlich an und zeigte in der CLP. II seinen Höchstwert von 2,75 mmol/L, welcher sich nur um weniges höher befand als der vergleichbare Wert in der Gruppe D von 2,66 mmol/L. Ein Abfallen der Konzentrationen bis unter den A.W. konnte hier jedoch erst in der CLP. III bis V beobachtet werden, (1,66 mmol/L) hier war kein Unterschied der beiden Gruppen mehr vorhanden.

Bei allen Messungen für Kreatinin, Harnsäure und BUN fanden wir im Serumspiegel hohe Quartilsabweichungen. Prozentuale Abweichungen von $s_{\bar{w}}$ (Quartilsabweichung) um 200%-500% waren keine Seltenheit.

Clearance-Werte

Kreatinin (Tab.Nr. 11, 19, 26; Abb.Nr. 5 und 6)

Die Kreatininclearance der Gruppe D fiel in der CLP. II stark signifikant unter den A.W. (2,35 ml/kg/min), stieg dann bis zur CLP. IV signifikant auf 3,52 ml/kg/min an und erreichte in der CLP. V einen Wert (1,65 ml/kg/min), welcher statistisch signifikant unter dem der CLP. I lag.

In der Gruppe B wurde der Abfall der Clearancemengen in der CLP. II vermißt. Hier erfolgte ein statistisch signifikanter Anstieg in der CLP. II (2,68 ml/kg/min) und in der CLP. III (3,02 ml/kg/min). Erste Anzeichen einer eingeschränkten Clearance zeigten sich in der CLP. IV mit einem statistisch signifikanten Abfall des Wertes (1,57 ml/kg/min) unter den Bezugswert.

Die Clearance-Werte der Gruppe B waren von vornherein etwas niedriger als die der Gruppe D. Doch konnte die Nullhypothese, die Grundgesamtheiten unterscheiden sich nicht, aufrechterhalten werden.

Die Quartilsabweichungen waren in beiden Gruppen erheblich. Besonders in der CLP. III der Gruppe D, wo sie eine prozentuale Abweichung vom A.W. um 121% aufwies.

Harnsäure (Tab.Nr. 12, 20, 26; Abb.Nr. 7 und 9)

In der Gruppe D fiel die Harnsäureclearance drastisch von 11,8 ml/kg/min während der CLP. I auf 1,339 ml/kg/min in der CLP. II statistisch signifikant ab, sank in der CLP. III weiter, aber nicht mehr statistisch signifikant auf 0,987 ml/kg/min und zeigte im Gegensatz zur Kreatinin- und BUNclearance erst eine Beobachtungsphase später, in der CLP.IV (2,264 ml/kg/min) eine ansteigende Tendenz. Sie lag

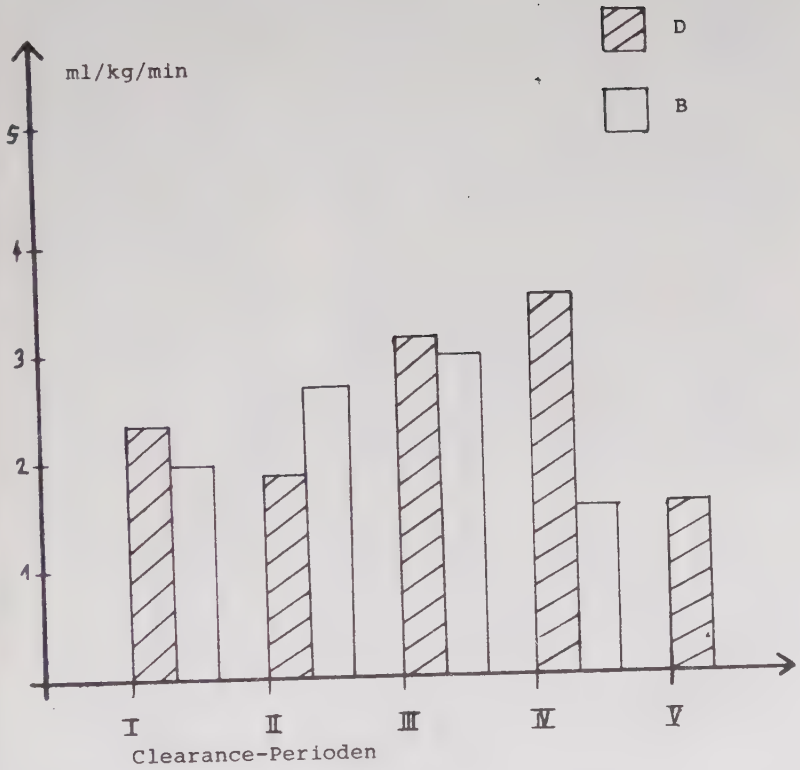

Abb.5: Kreatininclearance
im Verlauf der CLP. I-V
Gruppe D+B; Median ($\tilde{w}$)

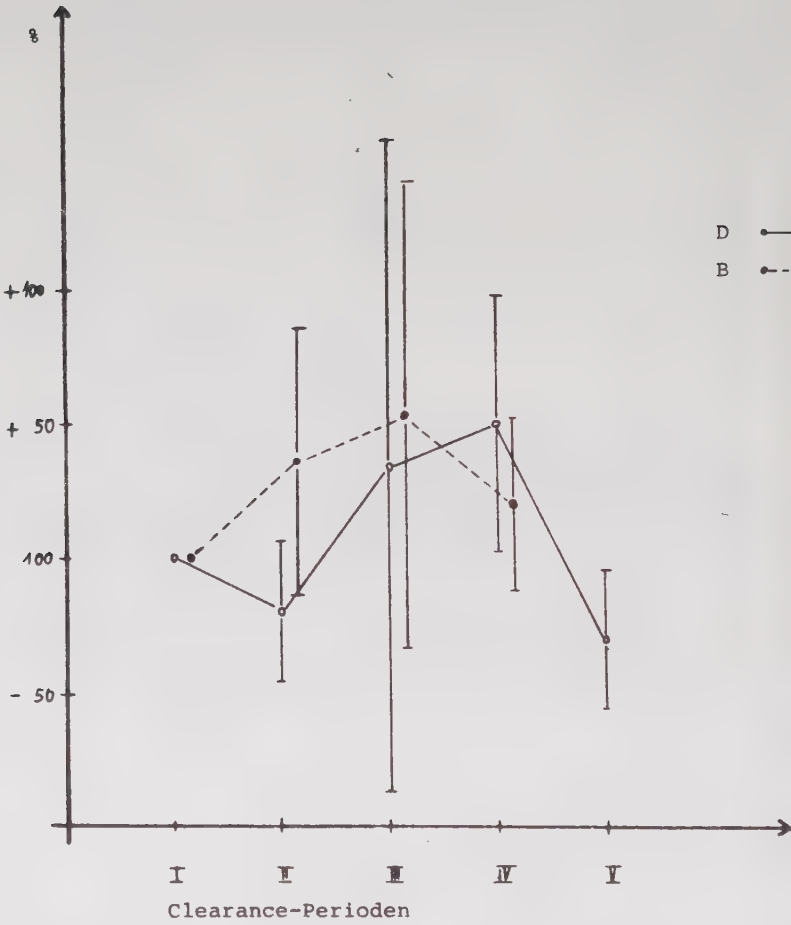

Abb.6: Kreatininclearance:
Mittlere prozentuale Abweichung vom Ausgangswer
(100%), sowie mittlere prozentuale Abweichung v
$s_{\bar{w}}$ (%$s_{\bar{w}}$).
Verlaufsbeobachtung CLP. I-V.
Gruppe D+B

aber in der CLP. V (0,713 ml/kg/min) weit unter dem der CLP. I.

In der Gruppe B befanden sich die Clearancemengen mit im Mittel 5,641 ml/kg/min im Verlauf der CLP. II über denen der CLP. I. Eine eingeschränkte Clearance der Harnsäure zeigte sich, im Gegensatz zur Gruppe D, hier mit 2,240 ml/kg/min überhaupt erst in der CLP. IV. Dieses war jedoch im Einklang mit der Kreatinin- und der BUNclearance.

Der Signifikanztest für abhängige Stichproben zeigte, daß die Nullhypothese für die Gruppe B aufrechterhalten werden konnte.

Der Signifikanztest für unabhängige Stichproben lehnte nur für die CLP. II die Nullhypothese ab.

Die Streuung der Werte in der Gruppe D war größer als die in der Gruppe B. Die prozentuale Änderung der Ausgangsquartilsabweichung lag hier zwischen 80% und 97%, wohingegen sie sich in der Gruppe B auf Werte zwischen 28% und 64% belief.

BUN (Tab.Nr. 12, 20, 26; Abb.Nr. 8 und 9)

Die Mengen der BUNclearance der Gruppe D fielen in der CLP. II signifikant unter den A.W. (1,95 ml/kg/min) auf 1,14 ml/kg/min ab. Die Meßwerte stiegen dann statistisch nicht signifikant bis zur CLP. IV auf einen Wert von 2,24 ml/kg/min nur wenig über den Wert der CLP. I und lagen in der CLP. V wieder im Bereich des Ausgangswertes.

Die Gruppe B zeigte bis zur CLP. III einen kontinuierlichen Anstieg. Eine Einschränkung der Clearancemengen in der CLP. II (vgl. Gruppe D) wurde hier vermißt. In der CLP. IV lag sie mit nur 0,79 ml/kg/min um eine Beobachtungsphase früher als die Tiere der Gruppe D unterhalb des Ausgangswertes.

Der Signifikanztest für unabhängige Stichproben zeigte, daß die Nullhypothese, die Grundgesamtheiten unterscheiden sich nicht, bei einem Signifikanzniveau von 0,05 aufrechterhalten werden konnte.

Im Gegensatz zur Gruppe D war die Streubreite der Quartilsabweichung innerhalb der Gruppe B sehr hoch. Es zeigte sich

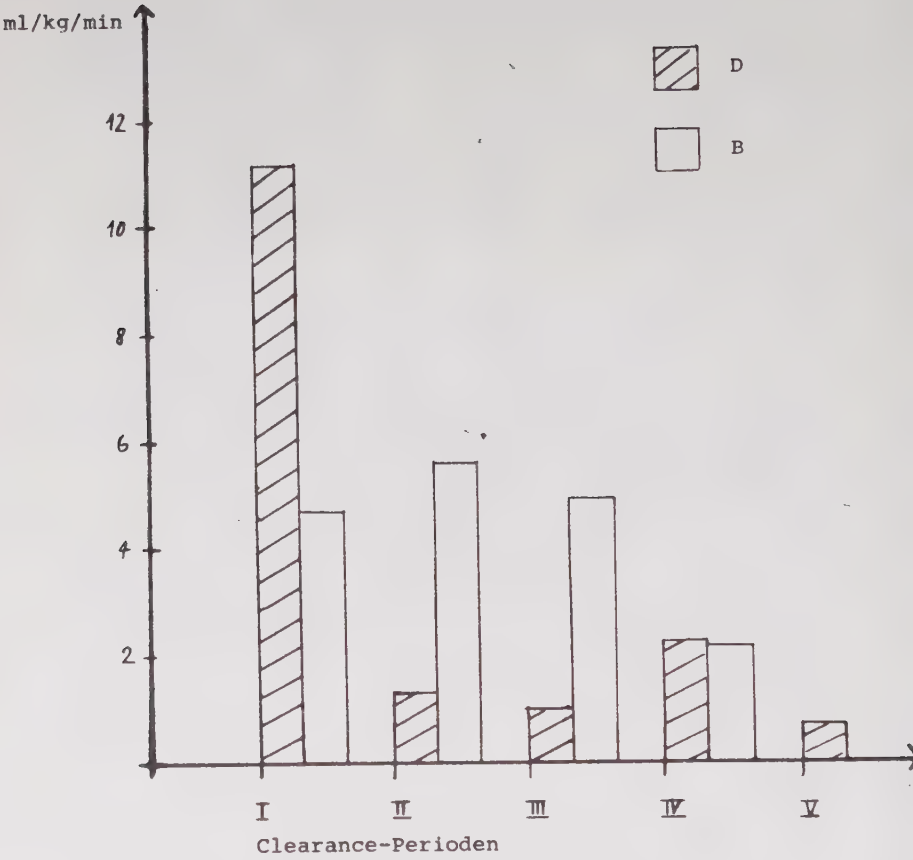

Abb.7: Harnsäureclearance:
im Verlauf der CLP. I-V
Gruppe D+B; Median ($\bar{w}$)

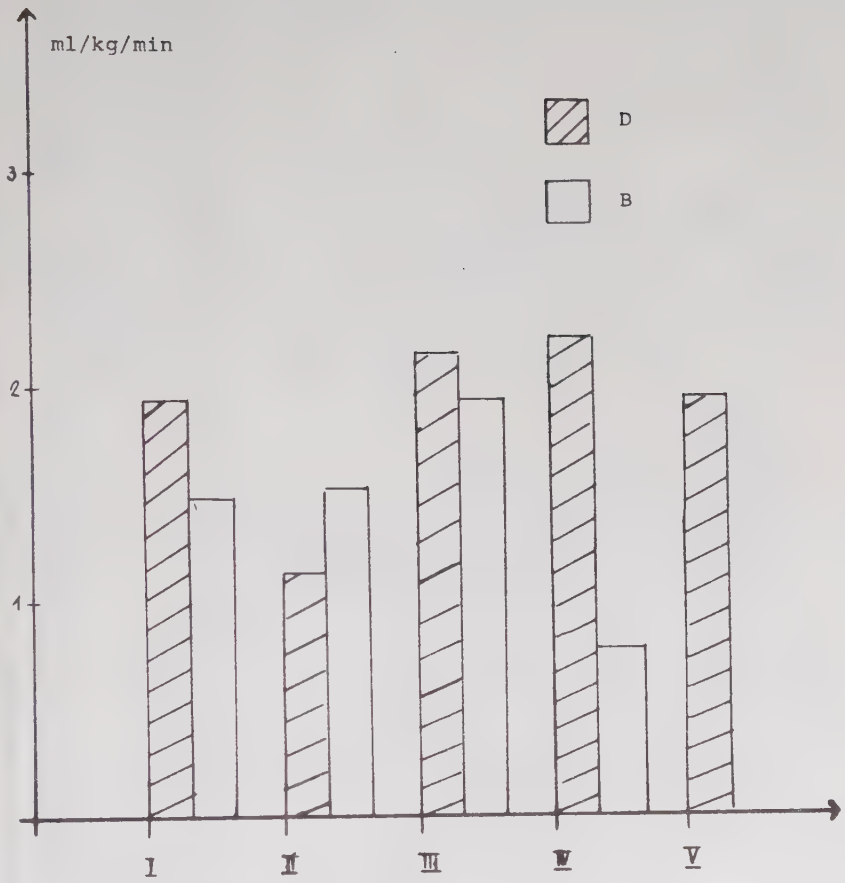

Abb.8: BUNclearance:
im Verlauf der CLP. I-V, Gruppe D+B
Median ($\bar{w}$)

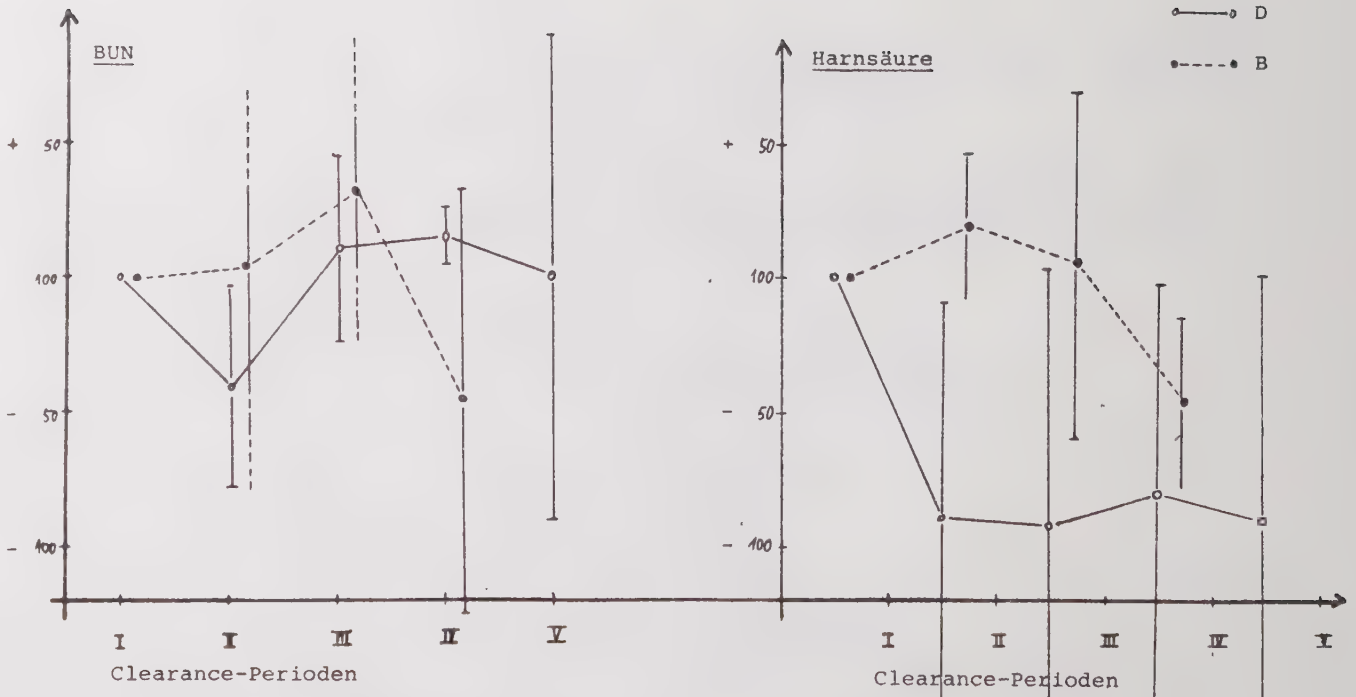

Abb.9: Harnsäure-BUNclearance:
Mittlere prozentuale Abweichung vom Ausgangswert (100%)
sowie mittlere prozentuale Abweichung von $s_{\bar{w}}$ (%$s_{\bar{w}}$)
Gruppe D+B

eine prozentuale Abweichung von bis zu 277%, hingegen in der Gruppe D nur bis zu 91%.

Elektrolyte

Natrium (Tab.Nr. 13,21,27)

In der Gruppe D zeigte der Serumnatriumgehalt bis auf die CLP. I eine geringfügige Erhöhung der Mittelwerte über den A.W. von 140 mval/L. In der Gruppe B wurde eher eine geringfügige Unterschreitung des A.W. sichtbar. Wir fanden eine hohe prozentuale Quartilsabweichung bis zu 290%.

Kalium (Tab.Nr. 14, 21, 27)

Der mittlere A.W. der Serumkaliumkonzentration in der Gruppe D wurde in der CLP. I um 18% überschritten, in der CLP. II bis IV um maximal 14% unterschritten, lag dann in der CLP. V mit 4,85 mval/L 10% über dem Ausgangswert.

In der Gruppe B blieb der Kaliumserumspiegel recht konstant.

In beiden Gruppen, besonders in der Gruppe D wurden starke Streuungen der Mediane registriert.

Die statistische Auswertung ergab in der Gruppe D eine statistisch signifikante Veränderung im Verlauf der CLP. I und II.

Es konnten keine signifikanten Veränderungen nach dem U-Test-Verfahren verzeichnet werden.

Chlor (Tab.Nr. 14, 21, 27)

Die Chlorserumkonzentration der Gruppen D und B zeigte im Verlauf der Clearance-Perioden nur wenige Schwankungen gegen den Basiswert. In der Gruppe D war meist eine geringe Erhöhung, in der Gruppe B eine geringfügige Erniedrigung gegen den A.W. zu verzeichnen.

Hämoglobingehalt des Blutes (Tab.Nr. 15, 22, 28)

Der Hämoglobinspiegel der Gruppe D fiel von einem A.W. mit 10,05 gr% am Ende der CLP. I auf seinen niedrigsten Wert von nur 7,50 gr%.

In der CLP. II erreichte er fast wieder seinen A.W. mit 9,85 gr%, fiel dann aber wieder ab und blieb auch am Ende der CLP. V mit -12% unter dem Ausgangswert.

Diese Veränderungen waren bis auf die CLP. III und V signifikant. In der Gruppe B war der A.W. um fast 3 gr% höher als der der Gruppe D (12,95 gr%). Auch hier war nach einem anfänglichen Abfall um -19% in der CLP. I wieder ein Anstieg auf 11,40 gr% in der CLP. II zu verzeichnen.

Es folgte in der CLP. III bis V ein kontinuierlicher Abfall des Hämoglobinspiegels vom A.W. um -28%.

Dieser Verlauf war bis auf CLP. III und CLP. V statistisch signifikant. Es zeigte sich, daß in der Gruppe B ein stärkerer Hämoglobinabfall auftrat, bis auf -28%, als in der Gruppe D, wo der Endwert nur um -12% unter den A.W. abgesunken war.

Der Gruppenvergleich im U-Test zeigte nur in der CLP. I eine deutliche signifikante Änderung an.

Hämatokrit (Tab.Nr. 15, 22, 28)

Ein dem Hämoglobinspiegel der beiden Gruppen ähnliches Verhalten zeigte der Hämatokrit. Der A.W. der Gruppe D lag bei 34,7 vol%. In der CLP. I fiel der Hämatokrit auf 20,4 vol% i.e. eine prozentuale Abweichung vom Ausgangswert um -41%. Dem folgte ein Anstieg in der CLP. II auf 32 vol% mit nachfolgendem Abfall bis auf eine prozentuale Abweichung vom A.W. von -16%.

Ein ähnlicher Verlauf zeichnete sich in der Gruppe B ab. Hier waren die A.W. von vornherein höher. Der Abfall in der CLP. V mit -25% unter dem A.W. war hier weitaus deutlicher zu erkennen als in der Gruppe D.

Die Streuung variierte in beiden Gruppen beträchtlich. Die statistische Auswertung ergab in der Gruppe D eine signifikante Änderung im Vergleich der CLP. I gegen den Ausgangswert, der CLP. I/II und CLP. III/IV. In der Vergleichsgruppe B wurde eine solche nur in einem Vergleich der CLP. I gegen den A.W. und in der CLP. III/IV sichtbar.

Die statistischen Auswertungen nach dem U-Test ergaben keine signifikanten Änderungen, ausgenommen der CLP. I.

Diskussion

Seit Versuche mit Hb-Lösungen unternommen werden, besteht die Vermutung, daß eine parallel zur Hämoglobininfusion durch geführte forcierte Diurese die Erfolgschancen einer Therapie mit Hb-Lösung verbessern könnte. (BAKER and DODDS 1925; MONKE et al 1940; BING 1944; GOLDBERG 1962; BURCK 1972; ADERHOLD 1976).

UNSELD (1974) stellte in seinen Versuchen fest, daß eine endgültige Therapie mit sf-Hb-Lösung nach einem hämorrhagischen Schock nicht möglich ist. Die Ursache lag in der zu kurzen HWZ von nur 3,5 Stunden, was spätestens nach 4-5 Stunden eine erneute Infusion mit sf-Hb-Lösung notwendig machte. Vielmehr sah UNSELD (1974) in der sf-Hb-Lösung eine wertvolle Überbrückungshilfe bis zur Bereitstellung von geeigneten Blutkonserven.

Uns nach diesen Ergebnissen richtend entnahmen wir unseren Tieren eine Blutmenge, welche ungefähr 40%-50% des HZV entsprach, ersetzten diese durch sf-Hb-Lösung und führten 3 1/2 Stunden nach dieser Infusion eine Retransfusion des eigenen Blutes durch. Parallel zur sf-Hb-Lösung gaben wir den Tieren der Serie D ein osmotisches Diuretikum.

Im allgemeinen wurde auf eine Vollnarkose und eine Beatmung der Tiere verzichtet, bis auf einige Ausnahmen, wo wir eine Halothan-Lachgas-Narkose mit Beutel-Spontanatmung verwendeten da sonst, wegen allzu großer Unruhe der Tiere eine Weiterführung der Operation unmöglich gewesen wäre. Durch den Verzicht auf eine Vollnarkose und Beatmung wollten wir deren Einfluß auf die Atemfunktion, den Kreislauf, sowie die Blutgaskonzentration ausschließen.

Es kam uns in erster Linie auf eine Verlaufsbeobachtung der Tiere innerhalb der Akutphase (CLP. I), wie innerhalb eines Zeitraumes von 4-5 Wochen an.

Uns interessierten besonders die spontanen Kreislauffunktionen, die funktionelle Nierenleistung und Blutgasanalysen,

sowie die Spätschäden in Form einer chronischen Niereninsuffizienz, ausgelöst durch einen hämorrhagischen Schock und nachfolgender Infusion von sf-Hb-Lösung unter den angegebenen Versuchsbedingungen.

Statistik

In unseren Experimenten konnte mit den herkömmlichen Verfahren keine sichere statistische Aussage gemacht werden. Denn Voraussetzung für eine statistische Auswertung von Meßreihen sind annähernd normal verteilte Grundgesamtheiten mit übereinstimmenden Nebenmerkmalen der Stichproben. (Strukturgleichheit, Beobachtungs- und Repräsentationsgleichheit. ADERHOLD 1976)

Von einer Normalverteilung der Grundgesamtheiten konnten wir nicht ausgehen.

Die n-Zahl der Untersuchungsperioden blieb nicht gleich, bedingt durch technische Mängel wie vorzeitigen Tod einzelner Tiere innerhalb einer Gruppe (Strukturgleichheit). Die Beobachtungszeiträume waren nicht für jeden Meßvorgang im gleichen Zeitabstand eingehalten worden (Beobachtungsgleichheit). Die Forderung nach Repräsentationsgleichheit konnten wir auch nicht erfüllen, da die Tiere sich in einem sehr unterschiedlichen Allgemeinzustand befanden.

Um überhaupt statistische Aussagen machen zu können, arbeiteten wir mit dem "Median", der ungefähr dem herkömmlichen Mittelwert $\bar{x}$ entspricht und der sogenannten "Quartilsabweichung", welche man der Standardabweichung $s_{\bar{x}}$ gleichsetzen kann. Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß Extremwerte, bedingt durch technische Mängel etc. erst gar nicht mit in die Berechnung eingehen.

Der U-Test für den Vergleich zwei unabhängiger Stichproben nach WILCOXON, MANN und WHITNEY erwies sich als eine brauchbare Methode, bei einer so stark variierenden n-Zahl eine statistische Aussage machen zu können (SACHS 1972)[1].

1) Hier sei Herrn Schuhbring und Herrn Schill vom Recheninstitut Tübingen für ihre Beratung recht herzlich gedankt.

Hiermit prüften wir die Frage der Aufrechterhaltung der Nullhypothese und Arbeitshypothese; das Signifikanzniveau lag bei p=0,05 (Irrtumswahrscheinlichkeit).

Für die statistische Auswertung abhängiger Stichproben erwies sich für unsere Untersuchungsreihen der Wilcoxon-Test als robust genug.

Versuchsablauf

Die Versuchstiere blieben während der ersten und zweiten Beobachtungsphase nüchtern und wurden bis auf den dem Versuchsbeginn vorhergehenden Tag normal ernährt. Es war nicht möglich, den EZ und AZ der Tiere über eine längere Zeit bevor sie in den Versuch kamen, genau zu überprüfen und gegeneinander auszugleichen, wovon besonders der Hydratationszustand und die Diurese betroffen waren[1]. Ebenso konnte die per os aufgenommene Flüssigkeit, sowie das Futterverhalten der einzelnen Tiere im Stoffwechselkäfig nicht genau beobachtet werden, was sich natürlich auf die Ergebnisse hinsichtlich des Stoffwechsels und der Diurese auswirkte. Daher mußte mit einer großen Schwankungsbreite verschiedener Ergebnisse gerechnet werden.

Allgemeines Verhalten der Tiere nach sf-Hb-Lösung

Die während der Akutphase (CLP. I) beobachteten Reaktionen der Tiere auf die Testinfusion waren bei den überlebenden Tieren meist schon am nächsten Morgen völlig verschwunden.

Die rötliche, manchmal bläuliche Verfärbung der Haut und bestimmter Schleimhautbezirke während der Einlaufzeit von sf-Hb-Lösung wurde auch von anderen Untersuchern beobachtet (MILLING 1973; UNSELD 1974; ADERHOLD 1976). MILLING (1973) diskutierte eine mögliche allergische Reaktion auf das Fremdeiweiß der Testinfusion. ADERHOLD (1976) zeigte eine Korrelation zwischen der Ausprägung der Verfärbung und der

---

1) Herrn Bramberger und seinen Mitarbeitern sei herzlicher Dank für ihre freundliche Unterstützung während der Versuche und für die Pflege der Tiere.

Dosis des infundierten Hämoglobins.

Cyanotische Verfärbungen der Schleimhäute 1-2 Stunden nach Gabe der sf-Hb-Lösung dürfte wohl auf eine Hypovolämie zurückzuführen sein, bedingt durch die zu kurze HWZ der Lösung und dem daraus resultierenden Sauerstoffmangel im Gewebe. In einer hypovolämischen Phase könnte auch die Ursache für die beschriebene Hautblässe (ADERHOLD 1976) und Abkühlung der Haut liegen. Besseres Abdecken der Tiere konnte oft weitere Abkühlung verhindern.

Die während der Entblutungszeit und in der Mitte der CLP. I beobachtete Hyperventilation kann als eine Reaktion auf eine hypovolämische Kreislaufsituation gedeutet werden.

Muskelzittern nach sf-Hb-Lösung beschrieb auch MILLING (1973) sowie ADERHOLD (1976). Sie führten es auf eine zu geringe Narkosetiefe und Sedierung der Tiere zurück.

Ein erhöhter Speichelfluß ist nach Gabe von Ketanest^{R} möglich (ADERHOLD 1976). Auch UNSELD (1974) sah die beobachteten Körperreaktionen (Muskelzittern, Speichelfluß) in keinerlei Zusammenhang mit der infundierten Lösung.

In den Untersuchungen von UNSELD (1974) überlebten von 8 Tieren, welche nach einem hämorrhagischen Schock nur eine sf-Hb-Lösung bekommen hatten nur 2 Tiere. Unseld sah dies in einem klaren Zusammenhang mit der sf-Hb-Lösung. Außerdem stellte er ein Ansteigen der Mortalität parallel zur Schwere des Schocks fest.

ADERHOLD (1976) konnte nur bei 2 Tieren einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Tod der Tiere und der sf-Hb-Lösung nachweisen. Ein Tier bekam eine pyrogenhaltige Lösung, ein weiteres verstarb an einer Nierenfunktionseinschränkung. Allerdings sind ihre Ergebnisse nur bedingt mit denen von UNSELD (1974) und den unsrigen vergleichbar, da sie unter Normovolämie durchgeführt wurden.

In unseren Versuchsreihen starben in der Gruppe B drei Tiere vor Ende des Beobachtungszeitraumes von 4-5 Wochen.

In der Gruppe D wurden fünf Versuche noch vor dem Abschluß der Operation abgebrochen, wovon nur ein Versuch in einen eindeutigen Zusammenhang mit der sf-Hb-Lösung gebracht werden kann. Hier wurde eine pyrogenhaltige Lösung infundiert. Bei zwei weiteren Tieren war der hämorrhagische Schock, der kreislaufmäßig nicht schnell genug kompensiert werden konnte, der Grund für den vorzeitigen Tod. Acht Tiere überlebten die Operation, wovon drei Tiere vor Ende der Beobachtungszeit starben.

Somit ist, oberflächlich betrachtet, erst einmal nicht zu verleugnen, daß unsere Versuchsanordnung die Überlebenszeit der meisten Tiere im Beobachtungszeitraum verlängerte; und die Mortalitätsquote im gleichen Intervall heruntergedrückt werden konnte.

Verhalten einzelner Tiere

Bei Minna führten wir auf Grund des schlechten AZ die rechte Nierenexstirpation vorzeitig, schon am 22. Tag durch. Bis auf eine vergrößerte Niere konnten wir keine weiteren Anzeichen für eine Nierenfunktionseinschränkung feststellen.

Paula zeigte in der CLP. I Anzeichen einer polyurischen Phase. Mit 0,138 ml/kg/min stand sie in ihrer Gruppe an der Spitze der Diurese. Dementsprechend war der Na^+-Spiegel mit 110 mval/L in der CLP. I äußerst niedrig. Auch der K^+-Spiegel war entsprechend der verstärkten Diurese in der CLP. I mit 3,7 mval/L unterhalb der Norm, stieg aber im Verlauf der weiteren Sammelperioden wieder auf normale Werte an (CLP. V 4,25 mval/L). Hier waren also nur innerhalb der CLP. I Anzeichen für eine funktionelle Einschränkung der Nierenleistung sichtbar. Jedoch läßt der hohe Serumkaliumspiegel von 7,1mval/L zur Zeit der linken Nierenexstirpation an eine verminderte glomeruläre Filtration infolge einer Niereninsuffizienz denken.

Querulante starb am 14.Tag im Lungenödem. Die rechte Niere zeigte petechiale Blutungen. Sie zeigte mit 2,2 gr% direkt

nach Gabe der sf-Hb-Lösung einen hohen Urinhämoglobinspiegel im Sinne einer Funktionseinschränkung der Nieren. Ansonsten blieben die ersten Beobachtungsphasen unauffällig. Das Lungenödem, sowie der schlechte AZ des Tieres und die makroskopische Beurteilung der rechten Niere sind deutliche Zeichen für eine Niereninsuffizienz.

Somit konnte in der Gruppe B nur für Querulante eine Beziehung zwischen ihrem vorzeitigen Tod im Sinne einer Niereninsuffizienz nach Ischämie hergestellt werden.

In der Gruppe D zeigte Stina deutliche Anzeichen einer eingeschränkten Nierenleistung besonders in der CLP. I und II. Während der CLP. II zeigte sie mit nur 0,0027 ml/kg/min die geringste Harnsäureclearance der ganzen Gruppe. Auch die BUNclearance war mit nur 0,043 ml/kg/min deutlich unter dem Vergleichswert. Ebenso sank die Kreatininclearance von 1,329 ml/kg/min in der CLP. I auf 0,077 ml/kg/min ab.

Die verminderten Clearances für alle drei harnpflichtigen Substanzen sprechen eindeutig für eine zumindest vorübergehende Einschränkung der Nierenfunktion. Dies wird noch unterstützt durch den ausgesprochen niedrigen Elektrolytspiegel, welcher wohl auf eine verminderte Fähigkeit der Nieren, Natrium und Kalium zu resorbieren zurückgeführt werden kann. Wie schon erwähnt, wurde Stina auch in einem schlechten AZ in den Stoffwechselkäfig gebracht. Es konnte allerdings nicht geklärt werden, ob eine Beziehung bestand zwischen ihrem vorzeitigen Tod und der infundierten Hämoglobinlösung. Wir nahmen eine Querschnittslähmung als die Todesursache an.

Auch Thea verstarb vorzeitig am 8.Tag im Lungenödem. Die BUNclearance zeigte einen stark abfallenden Verlauf während der Beobachtungsphasen. Die Kreatininclearance betrug am Ende der CLP. IV nur noch 0,981 ml/kg/min, was weit unterhalb der Werte der anderen Tiere lag. Die Ergebnisse der Clearance innerhalb der fünf Beobachtungsphasen sind

Anzeichen einer funktionellen Störung der Nieren. Wenn wir den AZ des Tieres, wie auch das Lungenödem mit in Betracht ziehen, kommen wir zu dem Schluß, daß sich eine chronische Niereninsuffizienz entwickelt haben muß, welche zum Tode des Tieres führte. Das Lungenödem wurde durch eine Sektio bestätigt.

Xenia befand sich am 30.Tag, gegen Ende des Beobachtungszeitraumes in einem schlechten AZ. In der CLP. I zeigte sie von ihrer Gruppe die stärkste Diurese, mit 0,514 ml/kg/min. Dabei war die Harnsäure-Clearance sehr gering. Die linke Niere zeigte lila Verfärbungen auf der Oberfläche, was auf Niereninfarkte auf Grund eines Verschlusses von Nierenarterien hindeutet. Die Verfärbung der Haut, sowie die Apathie und Freßunlust des Tieres lassen den Gedanken an Niereninsuffizienz aufkommen.

Zita starb am 7.Tag nach Versuchsbeginn. Hier lagen keine Anzeichen für eine Nierenfunktionsstörung vor. Wir vermuteten eine Ileussymptomatik als Todesursache.

In der Gruppe D konnte demnach nur für Thea und Xenia eine Beziehung zwischen der Infusion von sf-Hb-Lösung nach Ischämie und dem vorzeitigen Todeseintritt, möglicherweise hervorgerufen durch eine chronische Niereninsuffizienz aufgestellt werden.

Hämoglobinverteilung im Serum

Den Tieren der Serie D gaben wir im Mittel 1,49 gr/kgKg Hämoglobin, denen der Serie B 1,2 gr/kgKg. Sofort nach Beendigung der sf-Hb-Lösung konnten wir in beiden Gruppen einen rapiden Anstieg des Serumhämoglobinspiegels bis zu 3,2 gr% beobachten.

Im Verlauf der CLP. I und zu Beginn der CLP. II sanken diese erhöhten Spiegel wieder um 100% bis 200% ab. In der Gruppe D vollzog sich der Abfall sehr schnell, innerhalb der ersten zwei Stunden, in der Gruppe B ging er eher kontinuierlich vor sich. In beiden Gruppen erhielten wir eine

HWZ von 3,25-3,5 Stunden.

Unsere Werte stimmen gut mit denen überein, welche RABINER et al (1967) nach Hemodilution sowie MILLING (1973) und UNSELD (1974) unter Normovolämie erhielten. RABINER (1967) erhielt fünf Minuten nach Gabe von 20-47 ml/kg 6% Hb-Lösung einen Serumhämoglobinspiegel von 1,6-4,3 gr% und ermittelte eine HWZ von 4-5 Stunden.

MILLING (1973) ermittelte an Schweinen einen maximalen Anstieg von 2,144 gr% direkt nach Gabe der sf-Hb-Lösung. Etwa nach 2,5 Stunden war die Hälfte des infundierten Hämoglobins wieder verschwunden.Ähnlich in den Studien von UNSELD (1974), der Minpigs insgesamt durchschnittlich 39,2 gr Hämoglobin infundierte und einen Serumhämoglobinspiegel von 2 gr% erhielt, sowie eine HWZ von 3-4 Stunden.

Eine höhere HWZ wurde von HAMILTON P.B. et al (1947a) mit 8 Stunden ermittelt. OCHS (1976) stellte an Ratten,nach Gabe von 200 mg/100 gr Ratte 16,4% sf-Hb-Lösung nach Bonhard,eine HWZ von nur 78-110 Minuten fest. Die niegrigste HWZ wurde bei Versuchen an Kaninchen beobachtet. (BONHARD 1975a).

Doch diese Unterschiede sind wohl durch die verschiedenen Spezies bedingt.

Was bei allen Arbeiten auffällt, besonders beschrieben bei RELIHAN et al (1972) und MILLING (1973) ist der scharfe Abfall des Serumhämoglobinspiegels sofort nach Ende der Hb-Infusion und innerhalb der ersten zwei Stunden.

GILLIAN et al (1940) stellte eine Korrelation her zwischen Höhe des Serumhämoglobinspiegels und der Schnelligkeit der Elimination. Zu gleichem Schluß kommt MILLING (1973).

Für sie liegt die Erklärung hierfür in einem Konzentrationsausgleich mit dem Extrazellulärraum. Später sinkt der Serumhämoglobinspiegel entsprechend der Ausscheidung und dem Abbau. Wie oben erwähnt, verzeichneten wir in der Gruppe B eine verzögerte Elimination des Hämoglobins. Dies kann man in einen Zusammenhang bringen mit dem weitaus geringeren Flüssigkeitsangebot an die Tiere der Gruppe B während der CLP. I und der daraus resultierenden geringeren Ausscheidung. Da aber das Hämoglobin in der Lage ist, Sauerstoff zu transportieren, hat dies den Vorteil, daß in der Gruppe B über

eine längere Zeit hinweg für eine bessere Sauerstoffversorgung des Gewebes gesorgt ist (UNSELD 1974).

SUNDER-PLASSMANN et al (1973) zeigten an Hunden, daß durch den relativ hohen Serumhämoglobingehalt von 4,5 gr% nach einer Hemodilution mit einer 6%-Rabinerlösung bis zu einem Hämatokrit von 7 vol%, Hunde diesen Zustand überlebten. Während Hunde, welche anstatt Hämoglobinlösung andere herkömmliche Plasmaexpander bekamen (Albumin), nicht überlebten.

Hämoglobinausscheidung im Urin

Die Hämoglobinausscheidung durch die Nieren variierte bei den einzelnen Tieren der Gruppe D und B beträchtlich. In der Gruppe D zeigte sich von der Urinabnahme (3) bis (6) ein Anstieg von 0,30 mg% auf 0,57 mg%.

Bei der dritten Urinprobe der Gruppe B war der Hämoglobingehalt zweimal so hoch und bei der vierten Abnahme fast sechsmal höher im Vergleich zu dem der Gruppe D. Erst bei der sechsten Abnahme fanden wir eine Angleichung an die Werte der Gruppe D. Diese Ergebnisse, besonders der Abnahme (4) lassen an eine passagere Funktionseinschränkung der Nieren denken. Das muß aber nicht beinhalten, daß diese passagere Einschränkung nicht auch in der Gruppe D vorhanden gewesen sein kann. Denn nach JAENIKE (1966) muß eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht unbedingt mit erhöhtem Hämoglobin im Urin einhergehen.

In unseren Versuchen, ebenso bei MILLING (1973) stand die Hämoglobinausscheidung im Urin weder im Zusammenhang mit der Serumhämoglobinkonzentration, noch mit der infundierten Menge. Eine solche Korrelation zwischen Höhe der Serumkonzentration und Ausscheidung im Urin ließen frühere Untersuchungen vermuten (MONKE et al 1940; GILLIAN et al 1940; YUILE 1942). Allerdings konnten wir bestätigen, daß ein Zusammenhang zwischen der Stärke der Diurese und dem Prozentsatz der vom infundierten Hämoglobin im Urin ausgeschiedenen Menge besteht (MILLING 1973). In der Gruppe D

beobachteten wir eine um das Vierfache gesteigerte Diurese gegenüber der Gruppe B. Hiermit ging aber auch eine um das Dreieinhalbfache gesteigerte prozentuale Ausscheidung der zugeführten Menge Hämoglobin einher. Nach 3,5 Stunden waren in der Gruppe D 25% des infundierten Hämoglobins über die Nieren ausgeschieden worden, während sich dieser mittlere Wert in der Gruppe B auf nur 7,7% belief.

In den meisten Arbeiten konnte bisher keine Übereinstimmung in der prozentualen Ausscheidung des Hämoglobins im Urin getroffen werden. Zwischen 10% und 40% wurden in den ersten 72 Stunden in den Untersuchungsreihen an Hunden bei MONKE et al (1940) YUILE (1942) sowie HAMILTON P.B. et al (1947a) festgestellt.

Bei den Experimenten RABINERS et al (1967) an Hunden und BIRNDORF et al (1970) an Affen wurde eine prozentuale Ausscheidung von 9,3% bzw. 30% durch die Nieren nachgewiesen. Auch an Menschen unternommene Untersuchungen von GILLIAN et al (1940) und AMBERSON et al (1949) zeigten verschiedene Ergebnisse, 15% bzw. 25% der infundierten Menge erschienen im Urin.

JAENIKE (1966) stellte eine Korrelation zwischen der Hb-Konzentration im Urin und der Clearancehöhe auf. Bei Tieren mit wenig funktioneller Einschränkung der Nieren nach Hämoglobin fand er dazu direkt proportional eine hohe Konzentration im Urin und umgekehrt. In unseren Experimenten verhielt sich in der Serie D im Gegensatz zur Serie B der Urinfluß umgekehrt zum Verhalten des Hämoglobins im Urin.

Sehr auffallend sind die Werte von UNSELD (1974), der nach drei Stunden Schock und sf-Hb-Lösung nur 1,1 gr% - 2,86 gr% im Urin wiederfand. Hierein passen auch die Werte von OCHS (1976).

Wurde eine Hb-Lösung zwei Stunden nach einer gesetzten Ischämie gegeben, so fanden sich nur 5,5 gr% im Urin.

Beide Autoren fanden passagere Nierenfunktionseinschränkungen bei Gabe von Hb-Lösung nach hämorrhagischem Schock.

Was unsere Ergebnisse anbelangt, so war die Anzahl der Werte zu gering, als daß mehr als Mutmaßungen angestellt werden können.

Auffallend war jedoch, und in Übereinstimmung mit anderen Ergebnissen, daß weitaus weniger Hämoglobin im Urin erschien, als nach der Haptoglobinbindungskapazität für freies Hämoglobin von 70 mg% hätte erscheinen müssen. Übereinstimmung herrscht darin, daß die Niere Hauptausscheidungsorgan für freies Hämoglobin ist. BUNN et al (1969) zeigten an der Ratte, daß eine Stunde nach Injektion von 2-10 mg Hämoglobin 37% in die Niere aufgenommen worden waren und zu dieser Zeit 96% des Bluts von freiem Hämoglobin befreit war. Näheres hierüber kann man in den Arbeiten von NEUSTEIN (1966), RABINER et al (1967), BUNN et al (1969), sowie auch BONHARD (1975a) nachlesen. Wobei auch hier, wie bei allen oben genannten Ergebnissen bemerkt werden muß, daß sie auf Grund der verschiedenen Spezies nur bedingt vergleichbar sind.

Diurese

Im Einklang mit allen anderen bisher durchgeführten Experimenten nahm auch bei unseren Tieren die Diurese nach Infusion von sf-Hb-Lösung erheblich zu.

Da wir selber keine Ausgangswerte bestimmt haben, nehme ich die Grundwerte aus der Arbeit von UNSELD (1974), welche mit der gleichen Tierart und unter den gleichen Versuchsbedingungen bestimmt wurden. Auch er benutzte eine Hämoglobinlösung, hergestellt nach BONHARD (1972) mit einem Hämoglobingehalt von 6,3 gr%. Hier betrug die Diurese 1,39 ml/kg/h i.e. 0,023 ml/kg/min. UNSELD (1974) registrierte eine Diuresesteigerung um 180% nach sf-Hb-Lösung bei ischämisch vorgeschädigten Nieren. Unter normovolämischen Bedingungen sogar eine Steigerung um 300%. Zu ähnlichen Ergebnissen unter Normovolämiebedingungen kamen BIRNDORF et al (1970), UNSELD et al (1972), RELIHAN et al (1972), MILLING (1973), sowie ADERHOLD (1976).

Bei unseren Versuchstieren wurde die sf-Hb-Lösung entsprechend der vorher entnommenen Blutmenge eine Stunde nach der Entblutung gegeben. Vielleicht liegt hierin der Unterschied zu den Befunden von RABINER et al (1967), die trotz vorhergegangener Entblutung keine Steigerung der Diurese beobach-

ten konnten. Allerdings wurde dort die sf-Hb-Lösung sofort nach der Entblutung infundiert. Es wurde kein hämorrhagischer Schock induziert, sondern nur eine Hemodilution. Da die Steigerung der Diurese in erster Linie auf die Volumenregulation des Organismus zurückzuführen ist, die über den Gauer-Henry-Reflex (KEIDEL 1973) zu einer verminderten ADH Sekretion und dadurch verstärkter Diurese führt, kann hierin die Ursache für die fehlende Diuresesteigerung in den Versuchen von RABINER et al (1967) gesehen werden. Zusätzlich wurde in unseren Versuchen die Urinausscheidung gefördert duch Infusion einer in Bezug auf Natriumionen hypotone Lösung (besonders Serie D).

In unseren Versuchen verzeichneten wir in der Gruppe B nach sf-Hb-Lösung eine Diuresesteigerung um 300%. In der Gruppe D, nach Gabe der sf-Hb-Lösung bei einer gleichzeitig laufenden forcierten osmotischen Diurese mit Tutofusin S 40 eine Steigerung um 1800%. Hier wurde zusätzlich eine in Bezug auf Na^+ hypotone Halbelektrolytlösung infundiert (1000 ml Tutofusin B^R).

Wenn man die Werte der UNSELDSCHEN Arbeit (1974) zu Grunde legt, so pendelte sich die Diurese der Gruppe B in der 4.Beobachtungsphase mit 0,021 ml/kg/min auf den A.W. von 0,023 ml/kg/min ein.

Wenn man die Infusionsmenge mit den ausgeschiedenen Mengen vergleicht, so kann man feststellen, daß hier fast Übereinstimmung herrscht.

Auch in der Gruppe D wurde innerhalb der CLP. I und CLP. II ungefähr so viel ausgeführt wie zugeführt wurde. Allerdings zeigte die Ausfuhr von nur 0,315 ml/kg/min in der CLP. I im Vergleich zu einer Einfuhr von 0,420 ml/kg/min, daß eine Flüssigkeitsüberlastung der Niere während der CLP. I stattgefunden haben muß, da die Ausfuhr mit der Einfuhr nicht Schritt halten konnte, was die noch immer um das Fünffache erhöhte Diurese in der CLP. II erklären kann. Auch in der CLP. III entspricht die Ausfuhr ungefähr der Einfuhr, erreicht aber im Gegensatz zur Gruppe B in der CLP. V nicht den A.W., sondern bleibt noch erhöht mit 0,050 ml/kg/min,

obwohl in dieser Beobachtungsphase keine zusätzliche Infusion mehr gegeben wurde. Dies läßt an eine Polyurie als Folge einer vorhergegangenen Nierenschädigung denken. Auch in den Untersuchungen von OCHS (1976) an Ratten konnte in der zweiten bis vierten postoperativen Phase eine Polyurie nachgewiesen werden.

Ein Zusammenhang der Diuresesteigerung mit der Infusion von sf-Hb-Lösung scheint nicht gegeben zu sein, zumindest noch in Frage zu stehen. Denn MILLING (1973) zeigte, daß kein Unterschied in der Diurese bestand, ob sie nun Hämoglobin oder Albumin infundierte. Zu gleichen Ergebnissen kamen schon BERGENTZ et al (1965) und HEIDLAND et al (1965).

Daß aber ein Zusammenhang zwischen der Diuresesteigerung und gegebener Menge an sf-Hb-Lösung besteht, stellte ADERHOLD (1976) heraus. Bei den Tieren, die eine höhere Dosis an Hämoglobin bekommen hatten (5 gr/kg), blieb die Diurese bis zum dritten Tag nach dem Eingriff statistisch signifikant erhöht. Sie zog eine polyurische Phase als Folge einer vorausgegangenen Nierenschädigung in Betracht.

Nierenfunktion

Harnpflichtige Substanzen im Serum

Kreatinin

In beiden Versuchsserien beobachteten wir deutlich erhöhte Kreatininspiegel. Dies läßt auf eine vorübergehende Nierenfunktionsstörung schließen; denn erst bei einem Abfall des Glomerulumfiltrats um 2/3 des Normalwertes kommt es zu einem Anstieg des Serumkreatinins (UNSELD 1974).

Dies befindet sich in guter Übereinstimmung mit anderen bisher durchgeführten Untersuchungen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam schon GOLDBERG (1962) bei seinen Studien an Hunden. Eine Bestätigung dieser Befunde findet sich ebenso in der Arbeit von BURCK et al (1975) an Kaninchen. Zu gleichen Resultaten kam UNSELD (1974) unter Schockbedingungen. Jedoch konnte er diesen Anstieg unter normovolämischen Bedingungen (MILLING 1973) nicht nachweisen, was einen Hinweis darauf gibt, daß ischämisch vorgeschädigte Nieren Hämoglobin weniger gut tolerieren. Er vermutete, hier eine

Sekretionsstörung der Nierentubuli für Kreatinin in Folge hypoxischer Schädigung. OCHS (1976) registrierte bei allen seinen mit Hämoglobin behandelten Tieren einen erhöhten Kreatininspiegel, ebenfalls in guter Übereinstimmung mit den von uns durchgeführten Untersuchungen.

BUN

Da die BUN-Konzentration erst bei einer Minderung des Glomerulumfiltrates ansteigt, stellt sie einen wichtigen Parameter für die Beurteilung der Nierenfunktion dar. Einen eindeutigen Bezug zwischen Anstieg der harnpflichtigen Substanzen und Flüssigkeitsangebot im Sinne einer umgekehrten Proportionalität konnten wir auch hier bestätigen (ADERHOLD 1976).

ADERHOLD (1976) sah diesen zusätzlich noch in deutlicher Korrelation zur gegebenen Menge an sf-Hb-Lösung. Diesen Zusammenhang findet man weder bei RELIHAN et al (1972), noch später bei UNSELD (1974) bestätigt. Er vermutete die Ursache in einer hypoxischen Schädigung der Tubuli.

Zusammenfassend vermuten wir, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von BURCK et al (1971), UNSELD (1974) unter Schockbedingungen sowie ADERHOLD (1976), daß eine vorübergehende Nierenfunktionseinschränkung vorhanden war, in der Gruppe D stärker als in B. Somit ist es fraglich, ob eine forcierte Diurese einen therapeutischen Wert für die Anwendung der sf-Hb-Lösung darstellt. Die größere Flüssigkeitszufuhr der D-Serie zeigt zwar initial eine bessere Ausscheidung von harnpflichtigen Substanzen, jedoch deutet hier ebenso das sich verzögerte Einpendeln der Konzentration auf Normalwerte während der Beobachtungsphasen auf eine, im Vergleich zur B-Serie stärkere und länger andauernde Funktionsstörung hin.

Harnsäure

Die Harnsäure entstammt dem Stoffwechsel der im Körper enthaltenen Nukleinsäuren und Nukleoproteiden (endogen) und den mit der Nahrung zugeführten Purinkörpern (exogen). Es besteht somit eine deutliche Abhängigkeit von der Ernährung. Als Maß für die Nierenfunktion kommt der Harnsäure jedoch nur eine geringe Bedeutung zu (LABORATORIUMSDIAGNOSTIK 1975).

Eine deutliche Korrelation des Harnsäurespiegels zum Flüssigkeitsangebot fanden wir bei der D-Serie, wo in der CLP. II und III bei erheblich reduziertem Flüssigkeitsangebot im Vergleich zur CLP. I, die Harnsäurespiegel stark anstiegen. Diese Beobachtung unterstützt die Vermutung von ADERHOLD (1976), welche die Ursache für einen Anstieg der harnpflichtigen Substanzen in einem mangelnden Flüssigkeitsangebot sieht. Nach Gabe von 3 gr bzw. 5 gr Hämoglobin stiegen dort die Harnsäurekonzentrationen erheblich über den Ausgangswert. Ebenso ermittelte UNSELD (1972) in der Ischämiephase stark erhöhte Harnsäurekonzentrationen; wiederum nicht unter Normovolämiebedingungen (1974). Die Studie von MILLING (1973) beschreibt keine Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen nach sf-Hb-Lösung.

Clearanceuntersuchungen

Kreatininclearance

Um exaktere Aussagen über die Nierenfunktion nach sf-Hb-Lösung machen zu können, bestimmten wir die endogene Kreatininclearance. Kreatinin wird nicht nur glomerulär filtriert, sondern auch tubulär sezerniert, besonders dann, wenn der Serumkreatininspiegel über den Normwert von 0,6 mg% bis 1,2 mg% ansteigt (HAGEMANN 1967). Normalerweise verhalten sich $C_{Kreatinin}$ zu C_{Inulin} wie 1:1, d.h. daß im normalen Bereich die Kreatininclearance dem Glomerulumfiltrat entspricht. Nach unseren Ergebnissen kann jedoch keine durchgehend unge-

störte Nierenfunktion angenommen werden, da der Kreatininspiegel über die Norm erhöht war. Somit können nur annäherungsweise über die Kreatininclearance Aussagen, die glomeruläre Filtration betreffend, gemacht werden. Auch hier übernahmen wir den A.W. von 2 ml/kg/min aus den Studien von UNSELD (1974), welcher mit derselben Spezies arbeitete.

Die anfängliche, mit 2,35 ml/kg/min leicht über dem A.W. liegende Kreatininclearance der Serie D zeigte eine etwas bessere Nierensituation innerhalb der CLP. I im Vergleich zu den B-Tieren. Dies ist sicherlich mit unserer speziellen Versuchsanordnung zu verbinden. Dann fielen die Werte eine Periode später als in der B-Gruppe unter 2 ml/kg/min. Die Clearancewerte lagen in den folgenden Beobachtungsphasen leicht über denen der Vergleichsgruppe B, zeigten aber im wesentlichen den gleichen Verlauf und bewegten sich gegen Ende des Beobachtungszeitraumes unterhalb des Bezugswertes, was auf eine Nierenfunktionsstörung schließen läßt.

BUNclearance

Auch bei der BUNclearance handelt es sich um eine endogene Clearance. Bei der Beurteilung dieses Parameters ist zu beachten, daß Harnstoff nicht nur glomerulär filtriert, sondern auch tubulär rückresorbiert wird und dies von der Diurese abhängig ist. Weiterhin wird der Harnstoffspiegel im Blut nicht nur von der renalen Ausscheidungsfähigkeit, sondern auch noch von anderen extrarenalen Faktoren (Eiweißkatabolismus...) bestimmt. Daher ist die Beziehung zwischen BUN im Blut und BUNclearance keine absolute. Daraus ergibt sich, daß die BUNclearance keine spezifische Funktionsgröße der Nieren, vor allem nicht das Glomerulumfiltrat umfaßt, und daß sie auch keine gleichbleibende Relation dazu aufweist (LABORATORIUMSDIAGNOSTIK 1975).

Auch diesen Parameter betreffend bestimmten wir keinen A.W. vor Beginn der CLP. I. Im großen und ganzen korrelierte das Verhalten der BUNclearance in beiden Gruppen mit dem der Kreatininclearance. Daher vermuten wir, daß auch hier, be-

dingt durch die forcierte Diurese und Flüssigkeitszusatz, die Tiere der D-Serie im Gegensatz zur B-Gruppe im Verlauf der CLP. I eine über die Norm erhöhte BUNclearance zeigten, die im weiteren Verlauf im Sinne einer Funktionsstörung abfiel, in der Gruppe B stärker und früher als in D.

Die in der Gruppe B während der vierten Beobachtungsphase um -46% abgesunkene BUNclearance läßt an eine beginnende chronische Niereninsuffizienz denken. In den Arbeiten von RABINER et al (1967), MILLING (1973) und SUNDER-PLASSMANN et al (1975) fanden wir keine Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen. MILLING (1973) beschrieb eher einen leichten, jedoch nicht signifikanten Anstieg der Harnstoffclearance.

Harnsäureclearance

Wie oben schon erwähnt, kommt der Harnsäure im Serum, somit auch der Harnsäureclearance wenig Bedeutung für eine Aussage über die Nierenfunktion zu, besonders, da die Tiere vor Versuchsbeginn keiner Kontrolle in Bezug auf die Nahrungsaufnahme unterzogen wurden.

Wenn überhaupt, kann dieser Parameter nur als eine Unterstützung schon gefundener Ergebnisse herangezogen werden. Die Tiere der Gruppe B zeigten in der CLP. II einen mittleren Anstieg um +19%. Dem folgte ein Abfall der Clearance bis zur CLP. IV um -53%. Auffallend anders verhielten sich diese Beobachtungen in der Gruppe D. Von einem hohen CLP. I-Wert von 11,180 ml/kg/min fiel der Wert in der zweiten Beobachtungsperiode drastisch ab. In den nachfolgenden Intervallen blieben die Clearancemengen der D-Tiere erheblich unter denen der B-Serie; wobei der sehr hohe Wert der CLP. I an eine nur initial bessere Nierensituation der D-Tiere denken läßt, hervorgerufen durch die Versuchsanordnung. Allerdings war die Streubreite der D-Tiere weitaus ausgeprägter als die der Tiere der Serie B. Wir erhielten Werte zwischen 2,66 ml/kg/min und 27,73 ml/kg/min.

Ein Ausdeutungsversuch des Verlaufs der Harnsäureclearance in beiden Serien könnte in Richtung einer mit Flüssigkeit

überlasteten Nierensituation der D-Tiere laufen. Er könnte aber auch einfach nur den Ausdruck des sehr unterschiedlichen Allgemeinzustandes der Tiere der Gruppe D im Vergleich zu denen der Gruppe B darstellen.

Wie auch schon bei der Betrachtung der anderen Parameter deutlich wurde, bleibt die Frage offen, ob die bei den Tieren der Gruppe D parallel zur sf-Hb-Lösung angewandte forcierte Diurese auf den gesamten Beobachtungszeitraum bezogen, nicht eher zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion geführt hat, als zu deren Verbesserung.

Eine Abnahme der verschiedenen Clearancewerte stellten auch BING (1944), HAMILTON P.B. et al (1947a), BRANDT et al (1951) sowie JAENIKE (1966) fest. Hingegen zeigen die Versuche von RABINER et al (1967) sowie die von BIRNDORF et al (1970), daß bei einer Anwendung von sf-Hb-Lösung kein akutes Nierenversagen und auch keine geringfügige Nierenfunktionsstörung auftraten.

Ähnlich unserer Versuchsanordnung verfolgten PESKIN et al (1969) die Reaktion der Nieren bei Hunden über zwei bis fünf Tage. RABINER et al (1970) sogar über fünf bis sechs Wochen. Auch diese Untersuchungen ergaben keine pathologischen Clearances.

Bei vergleichbaren früheren Untersuchungen an Minipigs fanden MILLING (1973) und UNSELD (1974) unter Normovolämie keinen Anhalt für eine Nierenschädigung. Jedoch zeigten sich in den Ergebnissen von UNSELD (1974) nach Ischämie, wie in den unsrigen, deutliche Anzeichen einer Nierenfunktionsstörung. UNSELD (1974) fand eine Einschränkung der Kreatininclearance um 36%. Zu ähnlichen Ergebnissen waren schon SELKURT et al (1963) mit ihren Experimenten an Hunden gekommen. Wie sie feststellten, handelte es sich hier um eine Sekretionsstörung für Kreatinin und um den Verlust der Konzentrierungsunfähigkeit in Folge hypoxischer Schädigung der Nierentubuli.

ADERHOLD (1976) beobachtete Nierenfunktionseinschränkungen nur in Abhängigkeit von der gegebenen Dosis an Hämoglobin.

Elektrolyte

Die Regulierung des Serumspiegels für die Elektrolyte Na^+, K^+ und Cl^- ist unter anderem von der Nierenfunktion abhängig. Diese im Glomerulumfiltrat erscheinenden Elektrolyte werden durch aktive Transportleistung der Tubulusepithelien rückresorbiert und zum Teil sezerniert. Dieser Prozeß erfordert Energie und setzt somit eine intakte Sauerstoffversorgung der Nieren voraus. Na^+ und K^+ werden hauptsächlich im proximalen Tubulus resorbiert. Cl^- folgt dem Na^+ passiv nach (ULLRICH 1967).

Die Ausscheidung der Elektrolyte, somit auch der Serumspiegel ist außer von der Nierenfunktion ebenso von der Diurese und der Zufuhr abhängig (PRECHT 1967).

Wir führten innerhalb der CLP. I den Tieren der Gruppe D 1000 ml einer Halbelektrolytlösung zu mit einem Gehalt an Na^+ von 45 mval/L, einem K^+ Gehalt von 25 mval/L und einem Gehalt an Cl^- von 45 mval/L.

Die Tiere der Serie B zeigten innerhalb der Beobachtungsphasen in Übereinstimmung mit MILLING (1973) und UNSELD (1974) einen recht konstanten Elektrolytspiegel. Stärkeren Schwankungen des Serumelektrolytspiegels waren die Tiere der Gruppe D unterworfen. Hier sei aber noch einmal darauf verwiesen, daß wir dieser Gruppe eine Halbelektrolytlösung infundierten, mit einem gegenüber dem Blut niedrigen Na^+-Spiegel. Diese war jedoch im Vergleich zum Blut reich an Kaliumionen.

Auffällig war in beiden Serien die minimale Schwankung des K^+-Spiegels, besonders der Serie D. Auch BURCK et al (1971) erhielten nach Gabe von 1,8 grHb/kg beim Kaninchen signifikant veränderte Serumelektrolytspiegel, für Na^+ größer als K^+. Sie deuten dies im Sinne einer Nierenfunktionsstörung, deren Ursache ein Schockzustand ist; das Hämoglobin jedoch nur der Schrittmacher der zirkulatorischen Störung.

Es bleibt offen, ob die Schwankungen im Elektrolytspiegel einfach nur durch die zusätzliche Zufuhr von Ionen, die forcierte Diurese sowie eine große Streubreite zurückzuführen sind.

Andererseits scheint es aber auch denkbar, daß diese, besonders während der CLP. I, im Anschluß an eine hypoxämische Schädigung der Tubuli, Ausdruck einer Funktionseinschränkung sein könnten, im Sinne einer Störung der energieabhängigen Transportvorgänge.

Gesamthämoglobinverteilung und Hämatokrit

Der in der D-Serie um 25% (B-Serie 19%) abgesunkene Hämoglobinspiegel sowie der ebenfalls erheblich verminderte Hämatokrit in der CLP. I ist zweifellos Ausdruck einer erheblichen Hemodilution durch Infusion von sf-Hb-Lösung. Nach der Retransfusion des eigenen Blutes trat erwartungsgemäß eine Erhöhung beider Paramter auf. Jedoch blieb in beiden Tierserien der gemessene Hämoglobingehalt in der CLP. V unterhalb des Ausgangswertes. Ähnliche Ergebnisse finden sich bei USAMI et al (1971). Auch entsprechen die Befunde von MILLING (1973) sowie UNSELD (1974), der unter Schock- und Normovolämiebedingungen arbeitete, den unsrigen.

Der Abfall des Hämatokrits würde für eine Viskositätsverminderung sprechen (USAMI et al 1971, UNSELD 1974). Die nach Schock und sf-Hb-Lösung entstandene Erythrozytenverdünnung trägt zur Verbesserung der Mikrozirkulation bei, was unseren Zielvorstellungen entgegenkommt. Gleichzeitig entsteht ein erhöhtes Angebot an Sauerstoff an das Gewebe durch den Anstieg des freien Hämoglobins im Serum (UNSELD 1974).

Auf dieser Basis konnte SUNDER-PLASSMANN et al (1973) mit Hilfe einer sf-Hb-Lösung eine Hemodilution bis auf 7 vol% durchführen.

In unseren Versuchen an 16 Minipigs zeigten sich nach Ischämie und Gabe von sf-Hb-Lösung zumindest vorübergehend Einschränkungen der Nierenfunktion. Diese konnten auch durch eine forcierte Diurese (D) parallel zur sf-Hb-Lösung in der CLP. I nicht verhindert werden. Sie traten hier meist um eine CLP verzögert in Erscheinung und zwar teilweise in größerem Ausmaße als in der Kontrollgruppe (B).

Auch in unseren Versuchen konnte nicht herausgearbeitet werden, ob diese Funktionsstörungen hervorgerufen worden waren durch die Anwendung einer sf-Hb-Lösung oder aber ein Resultat der vorher induzierten Ischämie waren.

ADERHOLD (1976) sah im Hämoglobin selbst, jedoch in Abhängigkeit von der Dosis, den auslösenden Faktor der Funktionseinschränkung.

Doch lassen die Versuche von MILLING (1973) sowie UNSELD (1974) unter Normovolämie, wo keine Nierenfunktionsstörungen auftraten und die Versuche von UNSELD (1974) nach hämorrhagischem Schock, wo vorübergehend Nierenfunktionsstörungen auftraten, den Gedanken an eine Ischämie als primäre Ursache und die sf-Hb-Lösung nur als einen potentierenden Faktor der Nierenfunktionsstörung nicht so einfach von der Hand weisen.

Wegen der bedenklichen Auswirkungen auf den Organismus einerseits, aber vor allem wegen der Fähigkeit des Sauerstofftransportes im Gegensatz zu allen anderen Plasmaexpandern andererseits und der daraus resultierenden größeren Anwendungsbreite solcher Hämoglobinlösungen, sollten die Forschungen mit diesem Blutersatzmittel weiter und verstärkt fortgeführt werden.

Wenn es möglich wäre, die Passage des Hämoglobinmoleküls durch den Nierenfilter zu verhindern und somit auch die als bedenklich kurz geltende HWZ der sf-Hb-Lösung zu erhöhen, könnte vielleicht die von uns im Einklang mit vielen anderen Forschern gefundene Nierenfunktionsstörung vermieden werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Insgesamt 16 Minipigs wurde mittels Venae Sectio eine Blutmenge entnommen, welche circa 40%-50% ihres HZV entsprach. Diese wurde nach einer hypovolämischen Schockzeit von einer Stunde durch die entsprechende Menge einer sf-Hb-Lösung (BONHARD 1972) ersetzt. Somit bekamen die Tiere der Serie B im Mittel 1,2 gr/kgKg und die Tiere der Serie D 1,49 gr/kgKg Hämoglobin infundiert.

Ausgehend von der Vermutung, daß eine forcierte Diurese dem letalen Ausgang, der durch Nierenfunktionsstörungen verursacht wird, zuvorkommen kann, infundierten wir den Tieren der Gruppe D ein osmotisches Diuretikum (Tutofusin S 40), sowie pro Stunde der CLP. I im Wechsel 500 ml Halbelektrolytlösung bzw. Glucose 5%.

Über einen Zeitraum von 48 Stunden wurden die Tiere beoabchtet (CLP. I-V). In festgesetzten Abständen überprüften wir die Nierenfunktion, die Kreislaufparameter und entnahmen Blutproben zur Bestimmung des Säure-Basen-Haushaltes, sowie der Blutgasanalysen.

Zwischen dem 5. und 7. Tag nach dem Versuch wurde die linke Niere entnommen, nach 4-5 Wochen die rechte Niere, wobei die Tiere ad exitum kamen.

In unseren Versuchen unter forcierter Diurese stellte sich heraus, daß initial nach sf-Hb-Lösung eine verstärkte Diurese zu einer verbesserten Clearance der harnpflichtigen Substanzen führte. Jedoch beobachteten wir in der folgenden Periode eine Einschränkung der Nierenfunktion, im Sinne einer verminderten Clearance von Kreatinin und BUN im Vergleich zum Ausgangswert. Diese war von einem größeren Ausmaß als jene in der Gruppe B. Zudem befanden sich die meisten Tiere der Gruppe D in einem schlechteren Allgemeinzustand gegen Ende des Beobachtungszeitraumes als die Kontrolltiere B.

Diese Beobachtungen lassen den Einsatz von sf-Hb-Lösung als Blutersatzstoff auch in Notfallsituationen am Menschen noch nicht zu. Sie zeigen, daß eine Weiterführung der Forschung

auf diesem Gebiet zwar noch notwendig, aber erfolgversprechen ist.

Die deutlichen Anzeichen einer zumindest passageren Nierenfunktionsstörung sprechen dafür, daß die von früheren Beobachtern vorgeschlagene Versuchsanordnung, sf-Hb-Lösung als Überbrückungstherapie in Kombination mit forcierter Diurese unter Hypovolämiebedingungen eher zu einer Überbelastung der schon durch Ischämie vorgeschädigten Nieren geführt haben muß.

Somit konnten wir die Hoffnungen, welche auf diese Anordnung gesetzt worden waren, nicht erfüllen.

ABKÜRZUNGSSCHLÜSSEL

A.W.	=	Ausgangswert
AZ	=	Allgemeinzustand
B	=	Gruppe B
D/B	=	Gegenüberstellung Gruppe D gegen B
BUN	=	Äquivalent zum Harnstoff
Cl^-	=	Chlor
CLP	=	Clearance-Periode
D	=	Gruppe D
2,3 DPG	=	2,3 Diphosphoglycerin
EZ	=	Ernährungszustand
HB	=	Hämoglobin
HB/PLP	=	Hämoglobin mit gebundenem Pyridoxalphosphat
HK	=	Hämatokrit
HWZ = P_{50}	=	Halbwertszeit
HZV	=	Herzzeitvolumen
K^+	=	Kalium
kgKg	=	kg Körpergewicht
n	=	Anzahl der Tiere (n-Zahl)
Na^+	=	Natrium
pO_2	=	O_2-Partialdruck
sf-Hb-Lösung	=	stromafreie Hämoglobinlösung

TABELLENSCHLÜSSEL

Nr.	Inhalt		Seite
1_B	Versuchsübersicht:	Gruppe B	75
1_D	Versuchsübersicht:	Gruppe D	76
2	Versuchsübersicht:	sf-Hb-Lösung Gruppe D+B	77
3	Versuchsübersicht:	Infusionen Gruppe D+B	78
	Median ($\bar{w}$), Quartilsabweichung ($s_{\bar{w}}$) prozentuale Abweichung von $\bar{w}$ ($\%\bar{w}$) prozentuale Abweichung von $s_{\bar{w}}$ ($\%s_{\bar{w}}$) Gruppe D+B		
4	freies Hämoglobin:	Serum Urin Gruppe D+B	79
5	Urinfluß :	Gruppe D+B	80
6	Infusionen :	Gruppe D+B	81
7	Kreatinin :	Serum Gruppe D+B	82
8	Harnsäure : BUN	Serum Gruppe D+B	83
9	Kreatinin :	Urin Gruppe D+B	84
10	Harnsäure : BUN	Urin Gruppe D+B	85
11	Kreatininclearance:	Gruppe D+B	86
12	Harnsäureclearance: BUNclearance	Gruppe D+B	87

Nr.	Inhalt		Seite
13	Natrium	: Serum Gruppe D+B	88
14	Kalium Chlor	: Serum Gruppe D+B	89
15	Hämoglobin Hämatokrit	: Gruppe D+B	90
	Ergebnisse der statistischen Auswertung Wilcoxon I : Vergleich mit dem Ausgangswert Wilcoxon II : Verlaufskontrolle		
16	freies Hämoglobin	: Serum Gruppe D+B	91
17	freies Hämoglobin	: Urin Gruppe D+B	92
18	Urinfluß	: Gruppe D+B	93
19	Kreatininclearance	: Gruppe D+B	94
20	Harnsäureclearance BUNclearance	: Gruppe D+B	95
21	Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlor)	: Gruppe D+B	96
22	Hämoglobin Hämatokrit	: Gruppe D+B	97
	Ergebnisse der statistischen Auswertung nach dem U-Test-Verfahren (Vergleich der beiden Gruppen D/B)		
23	freies Hämoglobin	: Serum Urin Gruppe D gegen B	98
24	Urinfluß	: Gruppe D gegen B	99

Nr.	Inhalt		Seite
25	Kreatinin Harnsäure BUN	: Serum Urin Gruppe D gegen B	100
26	Clearancewerte (Kreatinin, Harnsäure, BUN)	: Gruppe D gegen B	101
27	Elektrolyte (Natrium, Kalium Chlor)	: Serum Urin Gruppe D gegen B	102
28	Hämoglobin Hämatokrit	: Gruppe D gegen B	103
	Einzelwerte der Tiere		
29	Kreatinin	: Serum Urin Gruppe D+B	104
30	Harnsäure	: Serum Urin Gruppe D+B	105
31	BUN	: Serum Urin Gruppe D+B	106
32	Kreatininclearance	: Gruppe D+B	107
33	Harnsäureclearance	: Gruppe D+B	108
34	BUNclearance	: Gruppe D+B	109
35	freies Hämoglobin	: Serum Urin Gruppe D+B	110

Tab. 1_B: Versuchsübersicht:

			Clearance-Perioden					Nephr.li.		Nephr.re.		Exitus		Bemerkungen
Name	Gruppe	KG (kg)	I	II	III	IV	V	Tage	KG (kg)	Tage	KG (kg)	vor-zeitig	n.d. Versuch	
Kati	B	33,0	+	+	+	+	-	5	32,9	33	41,5	-	33	
Leni	B	34,0	+	+	+	+	+	4	36,6	32	-	-	32	
Minna	B	29,0	+	+	+	+	+	6	29,3	22	23,7	22.T.	-	schlechter AZ
Nina	B	25,6	+	+	+	+	+	5	24,6	33	28,7	-	33	
Olga	B	20,6	+	+	+	+	-	6	-	30	24,7	-	30	
Paula	B	14,4	+	+	+	+	+	6	15,2	29	-	-	29	Sektion
Querulante	B	16,0	+	+	+	+	-	9	-	14	-	14.T.	-	Lungen-ödem
Resi	B	17,5	+	+	+	-	-	5	-	34	22,0	-	34	

Tab.1_D: Versuchsübersicht:

			Clearance-Perioden					Nephr.li.		Nephr.re.		Exitus		Bemerkungen
Name	Gruppe	KG (kg)	I	II	III	IV	V	Tage	KG (kg)	Tage	KG (kg)	vor-zeitig	n.d. Versuch	
Stina	D	17,9	+	+	-	-	-	8	-	-	-	9.T.	-	Querschnitt
Thea	D	14,1	+	+	+	+	+	7	-	-	-	8.T.	-	Lungen-ödem
Ute	D	13,4	+	+	+	+	+	7	12,5	33	16,6	-	33.T.	
Viktoria	D	20,6	+	+	+	+	+	6	23,2	32	-	-	32.T.	
Wilma	D	17,5	+	+	+	+	+	8	17,2	31	-	-	31.T.	
Xenia	D	15,1	+	+	+	+	+	7	15,3	30	14,1	-	30.T.	
Yvonne	D	15,9	+	+	+	+	+	8	16,8	28	-	-	28.T.	
Zita	D	16,0	+	+	+	+	+	6	16,7	-	-	7.T.	-	Ileus-symptomatik

ab.2: Versuchsübersicht: sf-Hb-Lösung:
Gesamtmenge; ml/kg/min; Charge-Nr; Hb-Gehalt der Lösung;
Infundierte Hb-Gesamtmenge; grHb/kgKG; Median $\bar{w}$ und
Quartilsabweichung $s_{\bar{w}}$ (unterstrichen) für die Serie D und B.

ame	Serie	sf-Hb (ml)	ml/kg/min	Charge-Nr	Hb (gr/L)	Hb ges.	gr/Hb/kgKG
tina	D	450	0,837	750 411	56	25,20	1,40
nea	D	400	0,945	750 411	56	24,40	1,73
te	D	150	0,373	750 411	56	8,40	0,62
iktoria	D	550	0,889	750 806	57	31,35	1,52
ilma	D	450	0,857	750 806	57	25,65	1,46
enia	D	350	0,772	750 806	57	19,95	1,32
vonne	D	310	0,649	750 806	57	17,67	1,11
ta	D	470	0,979	750 806	57	26,79	1,67
			0,847			24,800	1,49
w			0,089			3,675	0,19
ti	B	600	0,606	750 127	61	36,60	1,10
ni	B	550	0,539	750 131	60	33,00	1,00
nna	B	700	0,804	750 131	60	42,00	1,44
na	B	600	0,781	750 411	56	33,60	1,31
ga	B	500	0,809	750 411	56	28,00	1,35
ula	B	360	0,833	750 411	56	20,16	1,40
erulante	B	210	0,437	750 411	56	11,76	0,73
si	B	250	0,476	750 411	56	14,00	0,80
			0,693			30,50	1,20
			0,148			9,025	0,26

= Median

= Quartilsabweichung

o.3 : Versuchsübersicht :

Während der Clearance-Perioden infundierte Flüssigkeiten(ml) bezogen auf die einzelnen Tiere; sf-HB-Lösung; Tutofusin S4o; Tutofusin B; Glucose 5%;

		Clearance-Periode I					CLP.II		CLP.III		CLP.IV		Bemerkung
me	Serie	Entbl.	sf-HB	S4o	Tuto	Gluc.	Tuto	Gluc.	Tuto	Gluc.	Tuto	Gluc.	
ina	D	45o	45o	1oo	9oo	1ooo	-	5oo	-	-	-	-	
ea	D	4oo	4oo	1oo	76o	5oo	5oo	5oo	-	5oo	-	-	
e	D	15o	15o	1oo	9oo	5oo	5oo	5oo	5oo	-	-	-	+5o ml S4o
ktoria	D	55o	55o	1oo	85o	5oo	5oo	5oo	-	5oo	-	-	
lma	D	45o	45o	1oo	84o	5oo	-	15oo	-	5oo	-	-	
nia	D	35o	35o	1oo	9oo	5oo	5oo	5oo	5oo	-	-	-	
onne	D	31o	31o	1oo	9oo	5oo	5oo	5oo	5oo	-	-	-	
ta	D	47o	47o	1oo	8oo	5oo	5oo	5oo	5oo	-	-	-	
ti	B	6oo	6oo	-	4oo	-	-	-	5oo	-	-	5oo	
ni	B	55o	55o	-	36o	-	5oo	-	5oo	-	-	-	
nna	B	7oo	7oo	-	4oo	-	-	-	5oo	-	4oo	-	
na	B	6oo	6oo	-	4oo	-	5oo	-	-	5oo	-	-	
ga	B	5oo	5oo	-	4oo	-	5oo	-	-	5oo	-	-	
ula	B	36o	36o	-	15o	-	5oo	-	-	5oo	-	-	
erulante	B	21o	21o	-	26o	-	5oo	-	-	-	-	5oo	
si	B	25o	25o	-	4oo	-	5oo	-	-	5oo	-	-	

Tab.4: Freies Hämoglobin (gr%) im Serum und Urin zum Zeitpunkt der Blutentnahme 3-6

Gruppe	Serum Blut-entnahme	n	$\bar{w}$	$s_{\bar{w}}$	$\%\bar{w}$	$\%s_{\bar{w}}$	Urin n	$\bar{w}$	$s_{\bar{w}}$	$\%\bar{w}$	$\%s_{\bar{w}}$
	3	8	2,50	0,48			6	0,30	0,10		
D	4	7	1,80	0,20	- 28%	± 58%	7	0,40	0,28	+ 33%	± 180%
	5	8	1,48	0,15	- 42%	± 69%	-	-	-	-	-
	6	7	1,20	0,15	- 52%	± 69%	4	0,57	0,16	+ 90%	± 60%
	3	6	2,45	0,80			3	0,70	0,12		
	4	6	2,20	0,60	- 10%	± 25%	5	2,20	0,07	+214%	± 42%
	5	7	2,00	0,55	- 18%	± 31%	-	-	-	-	-
	6	6	1,25	0,60	- 49%	± 25%	3	0,60	0,65	+ 14%	± 441%

n = Anzahl der Tiere

$\bar{w}$ = Median

$s_{\bar{w}}$ = Quartilsabweichung

$\%\bar{w}$ = prozentuale Abweichung von $\bar{w}$

$\%s_{\bar{w}}$ = prozentuale Abweichung von $s_{\bar{w}}$

Tab.5 : Urinfluß(ml/kg/min):

Name	Serie	CLP.I	CLP.II	CLP.III	CLP.IV	CLP.V
Stina	D	0,399	0,011	-	-	-
Thea	D	0,334	0,135	0,064	0,031	0,029
Ute	D	0,294	0,044	0,065	0,064	0,080
Viktoria	D	0,177	0,137	0,105	0,046	0,060
Wilma	D	0,236	0,098	0,140	0,063	0,045
Xenia	D	0,514	0,123	0,100	0,038	0,056
Yvonne	D	0,341	0,124	0,049	0,014	0,051
Zita	D	0,260	0,130	0,069	0,032	0,028
$\bar{w}$	D	0,315	0,123	0,069	0,038	0,050
$s_{\bar{w}}$	D	0,061	0,030	0,020	0,016	0,016
Kati	B	0,078	0,025	0,013	0,016	-
Leni	B	0,081	0,033	0,017	0,021	0,029
Minna	B	0,066	0,057	0,062	0,016	-
Nina	B	0,106	0,024	0,013	-	-
Olga	B	0,080	0,048	0,089	0,063	-
Paula	B	0,138	0,047	0,062	-	-
Querulante	B	0,041	0,030	0,037	0,099	-
Resi	B	0,038	0,077	0,035	-	-
$\bar{w}$	B	0,079	0,039	0,036	0,021	-
$s_{\bar{w}}$	B	0,020	0,015	0,023	0,023	-

$\bar{w}$ = Median

$s_{\bar{w}}$ = Quartilsabweichung

Tab.6 : Infundierte Flüssigkeit(ml/kg/min) innerhalb der Clearance-Perioden I-V.

Gruppe	CLP	n	$\bar{w}$	$s_{\bar{w}}$	$\%\bar{w}$	$\%s_{\bar{w}}$
	I	8	0,42	0,05		
	II	8	0,06	0,01	-86%	±80%
D	III	7	0,05	0,01	-88%	±80%
	IV	-	-	-	-	-
	V	-	-	-	-	-
	I	8	0,07	0,02		
	II	6	0,03	0,01	-57%	±50%
B	III	7	0,02	0,01	-71%	±50%
	IV	3	0,02	0,01	-71%	±50%
	V	-	-	-	-	-

n = Anzahl der Tiere

$\bar{w}$ = Median

$s_{\bar{w}}$ = Quartilsabweichung

$\%\bar{w}$ = prozentuale Abweichung von $\bar{w}$

$\%s_{\bar{w}}$ = prozentuale Abweichung von $s_{\bar{w}}$

Tab.7 : Kreatinin im Serum innerhalb der Clearance-Perioden I-V. (µmol/L)

Gruppe	CLP	n	$\bar{w}$	$s_{\bar{w}}$	$\%\bar{w}$	$\%s_{\bar{w}}$
	A.W.	8	7o,72	15,2o		
	I	8	88,4o	15,47	+ 23%	± 2%
	II	8	83,98	13,26	+ 19%	± 13%
D	III	8	61,88	13,26	- 22%	± 13%
	IV	7	7o,72	22,1o	o%	± 45%
	V	7	7o,72	22,1o	o%	± 45%
	A.W.	8	7o,72	8,84		
	I	8	88,4o	3o,94	+ 25%	±25o%
	II	7	7o,72	8,84	o%	± o%
B	III	6	48,62	4,42	- 31%	± 5o%
	IV	5	44,22	13,26	- 37%	± 5o%
	V	5	61,88	4,42	- 12%	± 5o%

A.W. =Ausgangswert
n =Anzahl der Tiere
$\bar{w}$ =Median
$s_{\bar{w}}$ =Quartilsabweichung
$\%\bar{w}$ =prozentuale Abweichung von $\bar{w}$
$\%s_{\bar{w}}$ =prozentuale Abweichung von $s_{\bar{w}}$

Tab.8: Harnsäure und BUN im Serum innerhalb der Clearance-Perioden I-V (µmol/L bzw. mmol/L)

		Harnsäure					BUN				
Gruppe	CLP	n	$\bar{w}$	$s_{\bar{w}}$	$\%\bar{w}$	$\%s_{\bar{w}}$	n	$\bar{w}$	$s_{\bar{w}}$	$\%\bar{w}$	$\%s_{\bar{w}}$
D	A.W.	-	-	-	-	-	8	1,83	0,12		
	I	6	23,79	14,87			8	1,50	0,25	- 18%	± 108%
	II	7	29,74	5,95	+ 25%	± 60%	8	2,66	0,67	+ 45%	± 458%
	III	6	56,50	38,67	+133%	±160%	8	2,16	0,37	+ 18%	± 208%
	IV	6	20,82	5,98	- 22%	± 60%	7	1,83	0,67	+ 0%	± 458%
	V	6	47,63	26,76	+100%	± 80%	7	1,66	0,42	- 9%	± 250%
B	A.W.	-	-	-	-	-	8	2,16	0,37		
	I	8	14,86	4,46			8	2,25	0,25	+ 4%	± 32%
	II	7	11,89	2,98	- 20%	± 25%	8	2,75	0,33	+ 27%	± 11%
	III	3	5,94	2,98	- 60%	± 25%	7	1,83	0,67	- 15%	± 81%
	IV	4	11,89	2,97	- 20%	± 25%	5	1,83	0,17	- 15%	± 54%
	V	4	17,84	25,26	+ 20%	±525%	5	1,66	0,00	- 23%	± 0%

A.W. = Ausgangswert
n = Anzahl der Tiere
$\bar{w}$ = Median
$\%\bar{w}$ = prozentuale Abweichung von $\bar{w}$
$\%s_{\bar{w}}$ = prozentuale Abweichung von $s_{\bar{w}}$

Tab.9 : Kreatinin im Urin innerhalb der Clearance-Perioden I-V. (µmol/L)

Gruppe	CLP	n	$\bar{w}$	$s_{\bar{w}}$	$\%\bar{w}$	$\%s_{\bar{w}}$
D	I	7	530	177		
	II	8	1944	619	+ 366%	± 259%
	III	7	1944	1414	+ 366%	± 699%
	IV	7	4596	1770	+ 767%	± 900%
	V	6	1770	2652	+ 233%	±1400%
B	I	8	1502	926		
	II	7	3889	1237	+ 158%	± 33%
	III	7	6190	3008	+ 312%	± 224%
	IV	7	6905	5039	+ 359%	± 443%
	V	5	6190	2839	+ 312%	± 206%

n =Anzahl der Tiere

$\bar{w}$ =Median

$s_{\bar{w}}$ =Quartilsabweichung

$\%\bar{w}$ =prozentuale Abweich von $\bar{w}$

$\%s_{\bar{w}}$ =prozentuale Abweich von $s_{\bar{w}}$

Tab.1o : Harnsäure und BUN im Urin innerhalb der Clearance-PeriodenI-V.
(µmol/L bzw. mmol/L)

Gruppe	CLP	Harnsäure n	$\bar{w}$	$s_{\bar{w}}$	$\%\bar{w}$	$\%s_{\bar{w}}$	BUN n	$\bar{w}$	$s_{\bar{w}}$	$\%\bar{w}$	$\%s_{\bar{w}}$
	I	8	594	54o			-	-	-	-	-
	II	8	654	179	+ 1o%	± 67%	8	29,97	14,49		
L	III	7	1189	119o	+ 1oo%	± 12o%	7	56,61	43,29	+ 88%	± 246%
	IV	7	951	952	+ 6o%	± 76%	7	96,57	43,29	+ 221%	± 246%
	V	5	951	298	+ 6o%	± 45%	5	53,28	26,64	+ 77%	± 113%
	I	8	1o7o	268			8	34,13	31,63		
	II	7	1o7o	298	o%	± 11%	7	99,9o	46,62	+ 192%	± 47%
	III	7	1o7o	475	o%	± 77%	7	116,55	48,29	+ 241%	± 52%
	IV	7	951	774	+ 11%	± 188%	7	96,57	82,58	+ 183%	± 158%
	V	5	1189	117	+ 11%	± 56%	5	1o6,56	41,63	+ 212%	± 32%

n = Anzahl der Tiere
$\bar{w}$ = Median
$s_{\bar{w}}$ = Quartilsabweichung
$\%\bar{w}$ = prozentuale Abweichung von $\bar{w}$
$\%s_{\bar{w}}$ = prozentuale Abweichung von $s_{\bar{w}}$

Tab.11: Endogene Kreatininclearance (mg/kg/min) innerhalb der Clearance-Perioden I-V.

Gruppe	CLP	n	$\bar{w}$	$s_{\bar{w}}$	$\%\bar{w}$	$\%s_{\bar{w}}$
D	I	7	2,35	1,01		
	II	8	1,87	0,75	- 20%	± 26%
	III	7	3,14	2,24	+ 34%	± 121%
	IV	7	3,52	0,52	+ 50%	± 48%
	V	8	1,65	1,27	- 30%	± 26%
B	I	8	1,97	1,21		
	II	6	2,68	0,61	+ 36%	± 50%
	III	5	3,02	0,14	+ 53%	± 88%
	IV	3	1,57	1,60	- 20%	± 32%
	V	-	-	-	-	-

n = Anzahl der Tiere

$\bar{w}$ = Median

$s_{\bar{w}}$ = Quartilsabweichung

$\%\bar{w}$ = prozentuale Abweichung von $\bar{w}$

$\%s_{\bar{w}}$ = prozentuale Abweichung von $s_{\bar{w}}$

Tab.12: Harnsäure- und BUNclearance (ml/kg/min) innerhalb der Clearance-Perioden I-V

		Harnsäureclearance					BUNclearance				
Gruppe	CLP	n	$\tilde{w}$	$s_{\tilde{w}}$	$\%\tilde{w}$	$\%s_{\tilde{w}}$	n	$\tilde{w}$	$s_{\tilde{w}}$	$\%\tilde{w}$	$\%s_{\tilde{w}}$
	I	6	11,180	5,73			8	1,955	1,060		
	II	7	1,340	1,15	- 89%	± 80%	8	1,140	0,660	- 41%	± 38%
D	III	5	1,000	0,13	- 91%	± 97%	7	2,140	1,430	+ 10%	± 35%
	IV	6	2,260	1,16	- 81%	± 79%	7	2,240	0,950	+ 14%	± 11%
	V	5	0,713	0,26	- 94%	± 95%	5	1,940	0,090	- 1%	± 91%
	I	8	4,730	1,66			8	1,470	0,315		
	II	6	5,640	2,12	+ 19%	± 28%	7	1,510	1,179	- 3%	± 277%
B	III	3	4,950	0,60	+ 5%	± 64%	6	1,930	0,840	+ 31%	± 170%
	IV	3	2,240	1,15	- 52%	± 31%	3	0,790	0,564	- 46%	± 79%
	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

n = Anzahl der Tiere

$\tilde{w}$ = Median

$s_{\tilde{w}}$ = Quartilsabweichung

$\%\tilde{w}$ = prozentuale Abweichung von $\tilde{w}$

$\%s_{\tilde{w}}$ = prozentuale Abweichung von $s_{\tilde{w}}$

Tab.13 : Natrium(mval/L) im Serum innerhalb der Clearance-Perioden I-V.

Gruppe	CLP	n	$\bar{w}$	$s_{\bar{w}}$	$\%\bar{w}$	$\%s_{\bar{w}}$
	A.W.	7	140	13,00		
	I	8	135	7,00	+ 4%	± 46%
	II	8	151	18,25	+ 8%	± 40%
L	III	8	150	8,25	+ 7%	± 37%
	IV	6	151	7,00	+ 8%	± 46%
	V	6	165	17,00	+ 18%	± 31%
	A.W.	8	145	2,75		
	I	8	142	10,75	- 2%	±290%
	II	8	151	8,75	+ 4%	±218%
B	III	7	144	3,50	- 1%	± 27%
	IV	5	143	1,50	- 1%	± 45%
	V	5	147	5,50	+ 1%	±100%

A.W. =Ausgangswert
n =Anzahl der Tiere
$\bar{w}$ =Median
$s_{\bar{w}}$ =Quartilsabweichung
$\%\bar{w}$ =prozentuale Abweichung von $\bar{w}$
$\%s_{\bar{w}}$ =prozentuale Abweichung von $s_{\bar{w}}$

Tab.14. : Kalium und Chlor(mval/L) im Serum innerhalb der Clearance-Perioden I-V.

Gruppe	CLP	n	Kalium $\bar{w}$	Kalium $s_{\bar{w}}$	Kalium $\%\bar{w}$	Kalium $\%s_{\bar{w}}$	Chlor $\bar{w}$	Chlor $s_{\bar{w}}$	Chlor $\%\bar{w}$	Chlor $\%s_{\bar{w}}$
D	A.W.	7	4,40	0,15			101,00	9,00		
	I	8	5,20	0,23	+ 18%	± 53%	97,00	6,25	- 4%	± 31%
	II	8	3,78	0,58	- 14%	±286%	102,00	11,00	+ 1%	± 22%
	III	8	4,20	0,57	- 5%	±280%	103,50	4,75	+ 2%	± 47%
	IV	6	4,20	0,35	- 5%	±133%	108,00	7,25	+ 7%	± 20%
	V	6	4,85	0,65	- 10%	±333%	112,00	22,00	+ 11%	±144%
B	A.W.	8	4,80	0,35			104,50	1,50		
	I	8	4,48	0,85	- 7%	±143%	105,50	6,25	+ 2%	±317%
	II	8	4,46	0,65	- 4%	± 86%	108,00	3,00	+ 3%	±100%
	III	7	4,10	0,50	- 15%	± 43%	103,00	1,50	- 2%	± 0%
	IV	5	4,60	0,15	- 4%	± 53%	103,00	0,50	- 2%	± 67%
	V	5	4,90	0,30	- 2%	± 14%	102,00	1,50	- 2%	± 0%

A.W. =Ausgangswert
n =Anzahl der Tiere
$\bar{w}$ =Median
$s_{\bar{w}}$ =Quartilsabweichung
$\%\bar{w}$ =prozentuale Abweichung von $\bar{w}$
$\%s_{\bar{w}}$ =prozentuale Abweichung von $s_{\bar{w}}$

Tab.15 : Hämoglobin(gr%) und Hämatokrit(vol%) innerhalb der Clearance-Perioden I-V.

		Hämoglobin					Hämatokrit				
Gruppe	CLP	n	$\bar{w}$	$s_{\bar{w}}$	$\%\bar{w}$	$\%s_{\bar{w}}$	$\bar{w}$	$s_{\bar{w}}$	$\%\bar{w}$	$\%s_{\bar{w}}$
	A.W.	8	1o,5o	o,47			34,2o	1,43		
	I	8	7,5o	o,2o	- 25%	± 57%	2o,4o	1,o5	- 41%	± 27%
	II	8	9,85	o,68	- 2%	± 45%	32,oo	2,57	- 8%	± 8o%
D	III	8	9,3o	o,52	- 7%	± 11%	3o,5o	2,8o	- 12%	± 9o%
	IV	7	8,6o	o,65	- 15%	± 38%	29,2o	1,7o	- 16%	± 19%
	V	7	8,9o	o,45	- 12%	± 4%	29,1o	3,7o	- 16%	±159%
	A.W.	8	12,95	1,9o			42,6o	4,6o		
	I	8	1o,5o	1,18	- 19%	± 38%	31,75	4,73	- 25%	± 5%
	II	8	11,4o	3,o5	- 12%	± 61%	-	-	-	-
B	III	7	11,2o	1,95	- 14%	± 3%	35,2o	5,o5	- 17%	± 1o%
	IV	5	1o,7o	o,3o	- 17%	± 84%	33,8o	1,25	- 21%	± 73%
	V	5	9,3o	2,o5	- 28%	± 8%	32,oo	5,o5	- 25%	± 1o%

A.W. =Ausgangswert
n =Anzahl der Tiere
$\bar{w}$ =Median
$s_{\bar{w}}$ =Quartilsabweichung
$\%\bar{w}$ =prozentuale Abweichung von $\bar{w}$
$\%s_{\bar{w}}$ =prozentuale Abweichung von $s_{\bar{w}}$

Tab.16 : Freies Hämoglobin im Serum
Ergebnisse der statistischen Auswertung für abhängige Stichproben nach WILCOXON I und II

Gruppe	WILCOXON-I Blut-entnahme	n	t_w	o,o5 z	WILCOXON-II Blut-entnahme	n	t_w	o,o5 z
	3/4	8	o	2,521	3/4	8	o	2,521
D	3/5	8	o	2,521	4/5	8	9	1,26o
	3/6	8	o	2,521	5/6	6	o	2,2o1
	3/4	5	2	1,483	3/4	5	2	1,483
B	3/5	7	7	1,183	4/5	7	8	1,o14
	3/6	6	o	2,2o1	5/6	7	2	2,o28

n = Anzahl der Tiere
t_w = Testgröße nach WILCOXON
z = Signifikanz 1,96 bei p=o,o5% als Irrtumswahrscheinlichkeit

Tab.17 : Freies Hämoglobin im Urin
Ergebnisse der statistischen Auswertung für abhängige Stichproben nach WILCOXON I und II

Gruppe	Urin-entnahme	n	t_w	$o,o5_z$
	WILCOXON-I			
D	3/4	7	5	1,521
	3/6	8	18	o
B	3/4	5	1	1,753
	3/6	5	7	o,135
	WILCOXON-II			
D	3/4	7	5	1,521
	4/6	7	8	1,o14
B	3/4	5	1	1,753
	4/6	6	3	1,572

n =Anzahl der Tiere
t_w =Testgröße nach WILCOXON
z =Signifikanz 1,96 bei p=o,o5% als Irrtumswahrscheinlichkeit

Tab.18 : Urinfluß

Ergebnisse der statistischen Auswertung für abhängige Stichproben nach WILCOXON I und II

Gruppe	WILCOXON-I CLP	n	t_w	$o,o5$ z	WILCOXON-II CLP	n	t_w	$o,o5$ z
D	I/II	8	o	2,52o	I /II	8	o	2,52o
	I/III	7	o	2,336	II /III	7	5	1,521
	I/IV	7	o	2,336	III/IV	7	o	2,336
	I/V	7	o	2,336	IV /V	7	9	o,845
B	I/II	8	4	1,96o	I /II	8	4	1,96o
	I/III	8	4	1,96o	II /III	8	15	o,42o
	I/IV	5	3	1,214	III/IV	5	7	o,135
	I/V	-	-	-	IV /V	-	-	-

n =Anzahl der Tiere

t_w =Testgröße nach WILCOXON

z =Signifikanz 1,96 bei p=o,o5% als Irrtumswahrscheinlichkeit

Tab.19 : Endogene Kreatininclearance
Ergebnisse der statistischen Auswertung für abhängige Stichproben nach WILCOXON I und II

Gruppe	WILCOXON-I CLP	n	t_w	$o,o5$ z	WILCOXON-II CLP	n	t_w	$o,o5$ z
D	I/II	7	o	2,336	I /II	7	o	2,336
	I/III	6	o	2,201	II /III	7	1	2,197
	I/IV	6	o	2,201	III/IV	7	o	2,366
	I/V	5	o	2,023	IV /V	6	1	1,992
B	I/II	6	1	1,992	I /II	6	1	1,992
	I/III	5	o	2,023	II /III	4	5	o,ooo
	I/IV	3	o	1,604	III/IV	-	-	-
	I/V	-	-	-	IV /V	-	-	-

n =Anzahl der Tiere
t_w =Testgröße nach WILCOXON
z =Signifikanz 1,96 bei p=o,o5% als Irrtumswahrscheinlichkeit

ab.2o : Harnsäure -und BUNclearance
Ergebnisse der statistischen Auswertung für abhängige Stichproben
nach WILCOXON I und II

WILCOXON-I

Gruppe		Harnsäureclearance n	t_w	o,o5 z	BUNclearance n	t_w	o,o5 z
	I/II	6	1	1,992	8	4	1,96o
	I/III	3	o	1,6o4	7	14	o,ooo
C	I/IV	4	o	1,826	7	9	o,845
	I/V	4	o	1,826	5	6	o,4o5
	I/II	6	6	o,943	7	1o	o,676
	I/III	3	2	o,535	6	4	1,663
B	I/IV	3	1	1,o96	3	3	o,ooo
	I/V	-	-	-	-	-	-

WILCOXON-II

	I /II	6	1	1,992	8	4	1,96o
	II /III	4	o	1,826	7	7	1,183
D	III/IV	5	6	o,4o4	7	1o	o,676
	IV /V	4	1	1,461	5	6	o,4o5
	I /II	6	6	o,943	7	1o	o,676
	II /III	3	1	1,o96	5	4	o,944
B	III/IV	-	-	-	-	-	-
	IV /V	-	-	-	-	-	-

n =Anzahl der Tiere
t_w =Testgröße nach WILCOXON
z =Signifikanz 1,96 bei p=o,o5% als Irrtumswahrscheinlichkeit

Tab.21 : Elektrolyte
Ergebnisse der statistischen Auswertung für abhängige Stichproben
nach WILCOXON I und II

WILCOXON-I		Natrium			Kalium			Chlor		
Gruppe	CLP	n	t_w	o,o5 z	n	t_w	o,o5 z	n	t_w	o,o5 z
	A.W./I	8	12	o,840	7	2	2,o28	8	8	1,400
	A.W./II	8	7	1,5o4	8	12	o,840	6	4	1,363
	A.W./III	8	7	1,540	7	13,5	o,o85	8	13	o,7oo
D	A.W./IV	7	1o,5	o,592	7	5	1,521	8	6,5	1,61o
	A.W./V	7	12	o,338	8	16,5	o,21o	8	13	o,7oo
	A.W./I	8	12	o,840	7	9	o,845	8	12	o,840
	A.W./II	8	7	1,540	8	12	o,840	6	6	o,943
B	A.W./III	8	7	1,540	8	4,5	1,89o	8	11	o,98o
	A.W./IV	7	1o,5	o,592	8	8	1,4oo	7	1,5	2,113
	A.W./V	7	12	o,338	8	9	1,26o	8	2,5	2,17o
WILCOXON-II										
	A.W./I	8	12	o,840	7	2	2,o28	8	8	1,400
	I /II	8	7	1,540	8	o	2,521	8	o	2,521
D	II /III	8	14,5	o,49o	7	1o	o,676	7	14	o,ooo
	III /IV	8	11	o,98o	8	6	1,68o	7	1o	o,676
	IV /V	7	12	o,338	7	7	1,183	8	17	o,14o
	A.W./I	7	6	1,352	7	9	o,845	8	12	o,840
	I /II	7	2	2,o28	8	14	o,56o	7	o	2,366
B	II /III	8	1	2,38o	8	1o	1,12o	8	6	1,68o
	III /IV	7	4	1,69o	7	11	o,5o7	7	2,5	1,944
	IV /V	6	1o,5	o,1o5	6	9	o,314	6	7,5	o,629

n = Anzahl der Tiere
t_w = Testgröße nach WILCOXON
z = Signifikanz 1,96 bei p=o,o5% als Irrtumswahrscheinlichkeit
A.W. = Ausgangswert

Tab.22 :Hämoglobin und Hämatokrit
Ergebnisse der statistischen Auswertung für abhängige Stichproben nach WILCOXON I und II

WILCOXON-I

Gruppe	Hämoglobin CLP	n	t_w	o,o5 z	Hämatokrit n	t_w	o,o5 z
	A.W./I	8	o	2,521	8	o	2,521
	A.W./II	8	2,5	2,17o	8	5	1,82o
C	A.W./III	8	o	2,521	8	1	2,38o
	A.W./IV	8	o	2,521	8	o	2,521
	A.W./V	8	o	2,521	8	o	2,521
	A.W./I	8	o	2,521	8	o	2,521
	A.W./II	8	12	o,84o	8	11	o,98o
B	A.W./III	8	6	1,68o	8	6	1,68o
	A.W./IV	8	o	2,521	8	o	2,521
	A.W./V	8	4	1,96o	8	5	1,82o

n =Anzahl der Tiere
t_w =Testgröße nach WILCOXON
z =Signifikanz 1,96 bei p=o,o5% als Irrtumswahrscheinlichkeit
A.W.=Ausgangswert

WILCOXON-II

	A.W./I	8	o	2,521	8	o	2,521
	I /II	8	o	2,521	8	o	2,521
D	II /III	8	14	o,56o	8	17	o,14o
	III /IV	8	o	2,521	8	1	2,38o
	IV /V	7	13	o,169	7	14	o,ooo
	A.W./I	8	o	2,521	8	o	2,521
	I /II	7	o	2,366	8	9	1,26o
B	II /III	8	8	1,4oo	8	15	o,42o
	III /IV	7	o	2,366	7	o	2,366
	IV /V	6	8	o,524	6	8	o,524

Tab.23 : Freies Hämoglobin im Serum und Urin
Ergebnisse der statistischen Auswertung für unabhängige Stichproben nach WILCOXON,MANN und WHITNEY (U-Test)

Gruppe	Blut-entnahme	Serum m/n	U	0,05 z	Urin m/n	U	0,05 z
D/B	3	8/6	22,5o	o,195	6/3	o,oo	2,343
	4	7/6	13,5o	1,o74	7/5	2,oo	2,517
	5	8/7	16,5o	1,332	-	-	-
	6	7/6	19,5o	o,216	4/3	6,oo	o,ooo

m/n =Anzahl der Tiere(D/B)
U =Testgröße nach WILCOXON,MANN und WHITNEY
z =Signifikanz 1,96 bei p=o,o5% als Irrtumswahrscheinlichkeit

Tab.24 : Urinfluß
Ergebnisse der statistischen Auswertung für unabhängige Stichproben nach WILCOXON,MANN und WHITNEY (U-Test)

Gruppe	CLP	m/n	U	$z_{0,05}$
	I	8/8	0,00	ja
	II	8/8	12,00	ja
D/B	III	7/8	26,00	nein
	IV	7/5	16,00	nein
	V	-	-	-

m/n =Anzahl der Tiere(D/B)
U =Testgröße nach WILCOXON, MANN und WHITNEY
z =Signifikanz 1,96 bei p=0,05% als Irrtumswahrscheinlichkeit

Tab.25 : Kreatinin,Harnsäure und BUN im Serum und Urin
Ergebnisse der statistischen Auswertung für unabhängige Stichproben nach WILCOXON,MANN und WHITNEY (U-Test)

SERUM		Kreatinin			Harnsäure			BUN		
Gruppe	CLP	m/n	U	o,o5 z	m/n	U	o,o5 z	m/n	U	o,o5 z
	I	8/8	29,5o	o,682	6/8	13,5o	1,335	8/8	8,oo	2,521
	II	8/7	12,oo	1,851	7/7	3,oo	2,747	8/8	31,oo	o,1o5
D/B	III	8/6	14,5o	1,227	6/3	o,5o	2,195	8/7	18,oo	1,157
	IV	7/5	13,5o	o,65o	6/4	1,5o	2,238	7/5	17,oo	o,o81
	V	7/5	12,5o	o,813	6/4	6,oo	1,219	7/5	12,5o	o,812
URIN										
	I	7/8	o,oo	o,ooo	8/8	22,oo	1,o5o	8/8	1,oo	3,256
	II	8/7	4,oo	2,77o	8/7	11,5o	1,9o9	8/7	4,oo	2,77o
D/B	III	7/7	1o,oo	1,852	7/7	23,5o	o,127	7/7	9,5o	1,918
	IV	7/7	23,5o	o,127	7/7	24,5o	o,ooo	7/7	24,5o	o,ooo
	V	6/5	8,oo	1,255	5/5	8,oo	o,94o	5/5	5,oo	1,568

m/n =Anzahl der Tiere(D/B)
U =Testgröße nach WILCOXON,MANN und WHITNEY
Signifikanz 1,96 bei p=o,o5% als Irrtumswahrscheinlichkeit

Tab.26: Clearance für Kreatinin, Harnsäure und BUN
Ergebnisse der statistischen Auswertung für unabhängige Stichproben nach WILCOXON, MANN und WHITNEY (U-Test)

		Kreatininclearance			Harnsäureclearance			BUNclearance		
Gruppe	CLP	m/n	U	0,05 z	m/n	U	z	m/n	U	0,05 z
	I	7/8	26,00	0,231	6/8	11,00	1,678	8/8	20,00	1,260
	II	8/6	21,00	0,387	7/6	6,00	2,143	8/7	23,00	0,579
	III	7/5	17,00	0,081	5/3	3,00	1,342	7/6	20,00	0,143
	IV	7/3	7,00	0,798	6/3	7,00	0,516	7/3	3,00	1,709
	V	6/2	3,00	1,000	-	-	-	5/2	3,00	0,775

m/n = Anzahl der Tiere (D/B)
U = Testgröße nach WILCOXON, MANN und WHITNEY
z = Signifikanz 1,96 bei p = 0,05% als Irrtumswahrscheinlichkeit

Tab.27 : Elektrolyte im Serum und Urin
Ergebnisse der statistischen Auswertung für unabhängige Stichproben nach WILCOXON,MANN und WHITNEY (U-Test)

SERUM		Natrium			Kalium			Chlor		
Gruppe	CLP	m/n	U	o,o5 z	m/n	U	o,o5 z	m/n	U	o,o5 z
D/B	I	8/8	23,5o	o,894	8/8	27,5o	o,474	8/8	22,5o	o,999
	II	8/8	32,oo	o,ooo	8/8	16,oo	1,683	8/8	28,5o	o,368
	III	8/7	18,5o	1,1o1	8/7	26,5o	o,175	8/7	25,5o	o,291
	IV	6/5	7,oo	1,467	6/5	6,oo	1,658	8/5	12,5o	1,1o2
	V	6/5	7,oo	1,467	6/5	14,oo	o,183	7/5	9,oo	1,38o
URIN										
D/B	I	8/8	23,5o	o,894	8/8	27,5o	o,474	8/8	22,5o	o,999
	II	8/8	32,oo	o,ooo	8/8	16,oo	1,683	8/8	28,5o	o,368
	III	8/7	18,5o	1,1o1	8/7	26,5o	o,175	8/7	25,5o	o,291
	IV	6/5	7,oo	1,467	6/5	14,oo	o,283	7/5	9,oo	1,38o
	V	6/5	7,oo	1,467	6/5	14,oo	o,183	7/5	9,oo	1.38o

n =Anzahl der Tiere (D/B)
U =Testgröße nach WILCOXON,MANN und WHITNEY
z =Signifikanz 1,96 bei p=o,o5% als Irrtumswahrscheinlichkeit

Tab.28 : Hämoglobin und Hämatokrit
Ergebnisse der statistischen Auswertung für unabhängige Stichproben nach WILCOXON,MANN und WHITNEY (U-Test)

Gruppe	CLP	Hämoglobin n/m	U	o,o5 z	Hämatokrit n/m	U	o,o5 z
	I	8/8	7,oo	2,629	8/8	8,oo	2,522
	II	8/8	2o,5o	1,21o	8/8	22,5o	o,999
D/B	III	8/7	2o,5o	o,896	8/7	19,oo	1,o42
	IV	7/5	7,5o	1,627	7/5	7,oo	1,7o5
	V	7/5	13,oo	o,731	7/5	9,5o	1,3o1

n/m =Anzahl der Tiere (D/B)
U =Testgröße nach WILCOXON,MANN und WHITNEY
z =Signifikanz 1,96 bei p=o,o5% als Irrtumswahrscheinlichkeit

Tab.29 : Kreatinin(µmol/L) der einzelnen Tiere der Gruppe D und B im Serum und Urin

		SERUM					URIN				
Name	Gruppe	CLP I	CLP II	CLP III	CLP IV	CLP V	CLP I	CLP II	CLP III	CLP IV	CLP V
Stina	D	132,66	15o28	97,24	-	-	442	1o6o	-	-	-
Thea	D	35,36	79,56	61,88	1o6,o8	35,36	353	884	1414	3359	-
Ute	D	88,4o	88,4o	61,88	79,56	88,4o	7o7	3oo5	1591	4596	1768
Viktoria	D	53,o4	1o6,o8	35,36	35,36	1o6,o8	53o	2121	1o6o	2475	3oo5
Wilma	D	88,4o	7o,72	44,2o	7o,72	7o,72	353	1o6o	1944	4596	7oo2
Xenia	D	88,4o	79,56	61,88	7o,72	61,88	7o7	2121	4243	6895	442o
Yvonne	D	88,4o	97,24	79,56	7o,72	61,88	-	1768	4773	15391	7o7
Zita	D	61,88	44,2o	44,2o	35,36	44,2o	7o7	2475	3oo5	6o11	7o7
Kati	B	88,4o	7o,72	26,52	-	-	1591	76o2	7248	8663	-
Leni	B	114,92	79,56	61,88	92,24	61,88	1414	495o	-	6859	6188
Minna	B	114,92	79,56	44,2o	44,2o	-	1o6o	3889	2298	11492	11138
Nina	B	88,4o	53,o4	53,o4	44,2o	53,o4	2121	2475	937o	12199	7956
Olga	B	123,76	7o,72	53,o4	7o,72	88,4o	1237	2298	1768	1o66	1591
Paula	B	35,36	-	44,2o	26,52	26,52	1o6o	4o66	2121	3536	2298
Querulante	B	26,52	61,88	-	-	61,88	3889	-	6188	1414	-
Resi	B	7o,72	61,88	-	-	-	5834	3oo5	8132	-	-

Tab.30 : Harnsäure(µmol/L) der einzelnen Tiere der Gruppe D und B im Serum und Urin

		SERUM					URIN				
Name	Gruppe	CLP I	CLP II	CLP III	CLP IV	CLP V	CLP I	CLP II	CLP III	CLP IV	CLP V
Stina	D	23,79	29,74	23,79	-	-	594	713	-	-	-
Thea	D	-	11,89	11,89	17,84	-	118	118	118	594	-
Ute	D	5,94	17,84	-	17,84	-	356	475	356	713	356
Viktoria	D	23,79	29,74	-	-	89,22	356	594	1o469	594	-
Wilma	D	-	-	1o1,12	17,84	1o1,12	951	356	713	951	1546
Xenia	D	47,58	29,74	1o7,o7	29,79	53,53	594	832	1189	1546	1189
Yvonne	D	65,43	77,33	83,27	83,27	41,63	2617	713	1427	2736	594
Zita	D	17,84	23,79	29,74	23,79	35,69	19o3	2o22	2736	2498	-
Kati	B	17,84	5,94	-	-	-	951	2o22	1427	2o6o	-
Leni	B	17,84	5,94	-	11,89	-	1427	1427	-	832	1189
Minna	B	23,79	11,89	5,94	11,84	-	1427	1o7o	475	2498	19o3
Nina	B	11,89	-	-	-	5,94	832	832	1o7o	13o8	13o8
Olga	B	35,69	17,84	11,89	11,89	17,84	1189	13o8	832	713	1o7o
Paula	B	5,94	5,94	5,94	5,94	17,84	356	475	475	951	594
Querulante	B	11,89	11,89	-	-	1o7,7o	951	-	13o8	594	-
Resi	B	11,89	11,89	-	-	-	713	951	1784	5234	-

Tab.31: BUN (mmol/L) der einzelnen Tiere der Gruppe D und B im Serum und Urin

		SERUM					URIN				
Name	Gruppe	CLP I	CLP II	CLP III	CLP IV	CLP V	CLP I	CLP II	CLP III	CLP IV	CLP V
Stina	D	1,998	3,496	2,497	-	-	13,32	13,32	-	-	-
Thea	D	1,165	2,664	1,998	2,664	1,665	3,33	19,98	26,64	59,94	-
Ute	D	1,498	2,497	2,497	1,831	1,665	9,99	33,30	33,30	96,57	39,96
Viktoria	D	1,498	2,331	1,498	0,999	1,831	9,99	26,64	29,97	26,64	53,28
Wilma	D	2,331	3,996	3,163	2,331	1,665	6,66	19,98	56,61	63,27	139,86
Xenia	D	1,831	4,162	2,331	2,497	2,664	13,32	43,29	116,55	146,52	93,24
Yvonne	D	1,498	2,664	1,665	1,332	1,665	16,65	42,62	126,54	243,09	16,65
Zita	D	1,332	1,498	1,831	1,165	2,497	9,99	56,61	56,61	113,22	-
Kati	B	2,664	3,333	0,999	-	-	49,95	199,80	226,44	183,15	-
Leni	B	2,331	2,664	1,498	1,998	1,665	34,96	106,56	-	73,26	106,56
Minna	B	2,164	3,163	1,831	1,665	-	16,65	86,58	66,60	173,16	156,51
Nina	B	1,998	2,497	2,331	1,665	1,665	33,30	49,95	156,51	219,78	146,52
Olga	B	1,665	3,663	2,497	2,331	2,664	16,65	39,96	36,63	19,98	59,94
Paula	B	1,998	2,331	2,331	1,831	1,665	23,31	143,19	59,94	96,57	63,27
Querulante	B	3,333	2,830	0,999	-	1,498	111,55	-	136,53	19,98	-
Resi	B	2,331	2,664	-	-	-	139,86	99,90	116,55	-	-

Tab. 32: Kreatininclearance (ml/kg/min) der einzelnen Tiere

Name	Gruppe	CLP. I	CLP. II	CLP. III	CLP. IV	CLP. V
Stina	D	1,329	0,077	-	-	-
Thea	D	3,354	1,499	1,462	0,981	-
Ute	D	2,351	1,495	1,671	3,523	1,600
Viktoria	D	1,768	2,739	3,147	3,219	1,699
Wilma	D	0,942	1,468	6,157	4,094	4,729
Xenia	D	4,110	3,279	6,856	3,704	3,111
Yvonne	D	-	2,254	2,939	3,044	0,571
Zita	D	2,970	7,279	4,691	5,439	0,447
Kati	B	1,403	2,687	3,580	-	-
Leni	B	0,996	2,053	-	1,569	2,900
Minna	B	0,608	2,786	3,223	4,160	-
Nina	B	2,543	1,119	2,296	-	-
Olga	B	0,799	1,559	2,933	0,949	-
Paula	B	4,136	-	3,023	-	3,292
Querulante	B	6,012	-	-	-	-
Resi	B	3,134	3,739	-	-	-

Tab. 33: Harnsäureclearance (ml/kg/min) der einzelnen Tiere

Name	Gruppe	CLP. I	CLP. II	CLP. III	CLP. IV	CLP.
Stina	D	9,962	0,268	-	-	-
Thea	D	-	1,339	0,635	1,032	-
Ute	D	17,620	1,304	-	2,557	1,197
Viktoria	D	2,648	2,736	-	-	0,639
Wilma	D	-	-	0,987	3,358	0,672
Xenia	D	6,416	3,441	1,110	1,972	1,243
Yvonne	D	13,638	1,143	0,839	0,459	0,713
Zita	D	27,734	11,049	6,347	3,360	-
Kati	B	4,157	8,510	-	-	-
Leni	B	6,479	7,920	-	1,469	-
Minna	B	3,958	5,124	4,957	2,240	-
Nina	B	7,417	-	-	-	-
Olga	B	2,665	3,519	6,157	3,777	-
Paula	B	8,270	3,678	4,957	-	1,265
Querulante	B	3,279	-	-	-	-
Resi	B	5,321	6,158	-	-	-

Tab.34: BUNclearance (ml/kg/min) der einzelnen Tiere

Name	Gruppe	CLP. I	CLP. II	CLP. III	CLP. IV	CLP. V
Stina	D	5,315	0,514	-	-	-
Thea	D	0,950	1,012	0,853	0,697	-
Ute	D	1,960	0,586	0,867	3,338	1,920
Viktoria	D	1,180	1,565	2,100	1,226	1,745
Wilma	D	0,674	0,490	2,505	1,710	3,780
Xenia	D	3,740	1,280	5,000	2,229	1,960
Yvonne	D	3,790	1,983	3,724	2,555	0,510
Zita	D	1,950	4,912	2,133	3,109	-
Kati	B	1,462	1,500	2,950	-	-
Leni	B	1,214	1,320	-	0,770	1,856
Minna	B	0,560	1,560	2,255	1,664	-
Nina	B	1,780	0,480	0,872	-	-
Olga	B	0,800	0,523	1,305	0,540	-
Paula	B	1,610	2,900	1,594	-	1,444
Querulante	B	1,372	-	5,056	-	-
Resi	B	2,280	2,890	-	-	-

Tab. 35: freies HÄMOGLOBIN IM SERUM gr%

Name		Blutentnahmen							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Stina	D	-	-	2,3	1,7	1,8	1,3	0,5	-
Thea	"	-	-	3,0	1,8	1,6	1,3	-	-
Ute	"	-	-	1,6	1,2	1,0	1,0	-	-
Viktoria	"	-	-	3,2	2,0	1,5	1,1	-	-
Wilma	"	-	-	2,6	2,0	1,7	1,2	-	-
Xenia	"	-	-	2,4	-	1,4	-	-	-
Yvonne	"	-	-	1,7	1,6	1,3	1,3	-	-
Zita	"	-	-	2,9	2,1	1,45	0,85	-	-
Kati	B	-	-	2,8	2,9	2,1	2,2	0,7	-
Leni	"	-	-	2,1	2,1	1,7	1,0	-	-
Minna	"	-	-	3,2	2,7	2,2	1,8	-	-
Nina	"	-	-	-	-	2,0	-	-	-
Olga	"	-	-	-	-	-	-	-	-
Paula	"	-	-	3,2	2,3	2,6	1,5	-	-
Querulante	"	-	-	1,6	1,5	1,1	0,6	-	-
Resi	"	-	-	1,3	0,8	0,4	0,3	-	-

freies HÄMOGLOBIN IM URIN gr%

Stina	D	-	-	0,2	0,2	-	0,5	-	0,9
Thea	"	-	-	0,2	-	-	-	-	-
Ute	"	-	-	-	0,4	0,1	0,5	-	-
Viktoria	"	-	-	0,4	0,9	-	-	-	-
Wilma	"	-	-	0,3	0,7	-	-	-	-
Xenia	"	0,1	-	-	0,3	-	1,0	-	-
Yvonne	"	-	-	0,3	0,35	-	-	-	-
Zita	"	0,1	0,1	0,45	0,85	-	0,64	-	-
Kati	B	-	-	-	-	-	-	-	-
Leni	"	-	-	0,7	2,1	-	-	-	-
Minna	"	-	-	0,9	0,8	-	-	-	-
Nina	"	-	-	-	3,4	-	0,6	-	-
Olga	"	-	-	-	-	1,2	1,7	-	-
Paula	"	-	-	-	-	-	-	-	-
Querulante	"	-	-	-	2,2	-	-	-	-
Resi	"	-	-	0,66	2,24	1,03	0,4	-	-

LITERATURVERZEICHNIS

1. ADERHOLD, B.: Die Wirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung auf die Nierenfunktion in Abhängigkeit von der Dosis beim normalen und beim einseitig nephrektomierten Zwergschwein.
Diss. Tübingen, 1976

2. AMBERSON, W.R.; JENNINGS, J.J.; RHODE, C.M.: Clinical experience with hemoglobin-saline-solution.
J.Appl.Physiol. 1: 469-489, (1949)

3. ANDERSON, M.N.; MOURITZEN, C.V.; GABRIELLE, E.R.: Mechanism of plasma hemoglobin clearance after acute hemolysis in dogs: Serum haptoglobin levels and selective deposition in liver and kidney.
Ann.surg. 164: 905-912, (1966)

4. BAKER, S.L.; DODDS, E.C.: Obstruction of the renal tubules during the excretion of haemoglobin.
Brit.J.Exptl.Pathol. 6: 247-260, (1925)

5. BAKER, S.B.de C.; DAWES, R.L.F.: Experimental haemoglobinuric nephrosis.
J.Pathol.Bacteriol. 87: 49-56, (1964)

6. BARRAT, J.O.W.; YORKE, W.: The production of general symptoms in haemoglobinaemia.
Brit.M.J. 1: 235-238, (1914)

7. BATALO, D.; CALAPSO, P.; INFERRERA, C.: Ricerche istochimiche ed ultrastrutturali sul rene da emoglobinuria sperimentale.
Arch.de Vecchi Anat.pat. 43:417-434, (1964)

8. BAYLISS, W.M.: Is haemolysed blood toxic?
Brit.J.Exptl.Pathol. 1: 1-8, (1920)

9. BENESCH, R.E.; BENESCH, R.; BANK, A.; RENTHAL, R.; BRAY, B.A.: The preparation and properties of pyridoxylated hemoglobin.
Proc. 1st Inter-American Symp. Hemoglobins, Caracas 1969[1)].
Genetical, Functional and Physical Studies of Hemoglobins, pp.134-142, (Karger, Basel 1971)

10. BERGENTZ, S.E.; FRITJOFFSON, A. and OLSON, S.: The effect of rheomacrodex and albumin on kidney function in the early post-operative state.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 17 suppl.86, 128, (1965)

11. BING, R.J.: The effect of hemoglobin and related pigments on renal functions of the norma and acidotic dog.
Bull.Johns Hopk.Hos. 74: 161, (1944)

12. BIRNDORF, N.J.; LOPAS, H.: Effects of red cell stromafree haemoglobin solution on renal function in monkeys.
J.Appl.Physiol. 29: 573-578, (1970)

13. BLACKBURN, C.R.B; HENSLEY, W.J.; GRANT, D.K.; WRIGHT, F.B.: Studies on intravascular hemolysis in man. The pathogenesis of the initial stages of acute renal failure.
J.clin.Invest. 33: 828, (1954)

14. BOHLE, A.: Neue Ergebnisse der Nierenforschung aus pathol.-anat. Sicht (Versuch einer Korrelation zwischen Struktur und Funktion beim akuten Nierenversagen.)
Ärztl.Fortbildung 17: 528-534, (1967)

15. BONHARD, K.: Preparation and examination of an infusable hemoglobin solution. In: MARTIN, H.; NOWICKI, L.: Synthesis, structure and function of hemoglobin, p.285 (Lehmann, München, 1972)

16. BONHARD, K.: Experimentelle Erfahrungen mit Hämoglobin-Infusionslösungen. Aus der wissenschaftl.Abtl. des Biotest-Serum-Institut GmbH, Frankfurt/M., 221-225, VII. Int.Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, (1973)

17. BONHARD, K.: a) Acute oxygen supply by infusion of hemoglobin solution. Fed.Proc.Vol. 34, No 6: 1466, (1975)

18. BONHARD, K.: b) Storage-stable hemoglobin solutions and method for their preparation. United States Patent 19, 3, 864, 478 (1975)

19. BORDLEY, J.: III. Reactions Following Transfusion of Blood with Urinary Suppression and Uremia. Arch.Int.Med. 47: 288-315, (Feb.1931)

20. BRANDT, J.L.; FRANK, N.R.; LICHTMANN, H.C.: The effects of haemoglobin solutions of renal functions in man. Blood 6: 1152-1158, (1951)

21. BUCHBORN, E und EDEL, H.: Akutes Nierenversagen. In: Handb.Inn.Med. 5.Aufl. VIII/2, 942, Heidelberg: Springer (1968)

22 BUNN, H.F. and JANDL, G.H.: The renal handling of hemoglobin. II Catabolism. J.exp.Med. 129 : 925-934. (1969)

23. BURCK, H.C.: In: Aktuelle Probleme der Nephrologie
Hrsg.: KRÜCK, F., 630
Springer: Berlin-Heidelberg-New York
(1966)

24. BURCK, H.C.; AUGST, J.: Tierexperimenteller Beitrag zum Nierenversagen durch Haemoglobin. In: Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der chronischen Niereninsuffizienz. Hrsg. P.v.Dittrich IV.Insbrucker Symposium (Febr. 1971) Friedberg: Bindernagel (1972)

25. BURCK, H.C.: 87. Therapieschaden der Niere durch Transfusionszwischenfall.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 56: 565-570, (1972)

26. BURCK, H.C.; DIETZMANN, M.A.; SEDLACZEK, T.: Das akute Nierenversagen nach HB-Infusion mit und ohne Erythrocytenstromata am Kaninchen.
Res.Exp.Med. (Berl.) 166(1): 79-84 (Nov. 1975)

27. BYWATERS, E.G.L.; BEAL, D.: Crush injuries with impairment of renal function.
Brit.Med.J. 1: 427, (1941)

28. BYWATERS, E.G.L. and STEAD, J.K.: The production of renal failure following injection of solutions containing myohemoglobin.
Quart.J.Exp.Physiol 33: 53, (1944)

29. DALLNER, G. and ERICSSON, L.E.: Studies on oxidative enzyme systems of the rat kidney after haemolysis and haemoglobinuria.
Acta path.microbiol. 61: 333-352, (1964)

30. DeGOWIN, E.L.; OSTERHAGEN, H.F.; ANDERSCH, M.: Renal Insufficiency from Blood Transfusion. I.Relation to Urinary Acidity. Arch.Int.Med. 59: 432-444, (March 1937)

31. DeGOWIN, E.L.; WARDENER, E.D. and RANDALL, W.L.: Renal insufficiency from blood transfusion, anatomic changes in man, compared with those in dogs with experimental hemoglobinuria. Arch.int.Med. 61: 609, (1938)

32. De NEVASQUEZ, S.: The Excretion of Haemoglobin, with special reference to the "Transfusion" kidney. J.Path. and Bact. 51: 413-425, (1940)

33. DÊNYS, J.B.: Zitiert durch KEYNES, G.: Blood Transfusion. New York, Oxford University Press, (1922)

34. ERICSSON, J.L.E.; MOSTOFI, F.K.; LUNDGREN, G.: Experimental hemoglobinuric nephropathy. I.Comparative light microscopic, histochemical and pathophysiologic studies. Virchows Arch.Abt.B, 3: 181-200, (1969)

35. FLINK, E.B.: Bloodtransfusion III. The relationship of hemoglobinemia and of the pH of the urine to renal damage produced by injectionsof hemoglobin solution into dogs. J.Lab.a.clin.Med. 32: 223-261, (1947)

36. GESSLER, U.: Die Frage der Entstehung der akuten Anurie. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 67: 577, (1962)

37. GESSLER, U.: Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der akuten Anurie.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70: 668, (1964)

38. GILLIAN, D.R.; ALTSCHULE, M.D.; KATERSKY, E.M.: Studies of haemoglobinaemia and haemoglobinuria in man by intravenous injection of haemoglobin solutions.
J.Clin.Invest. 20: 177-187, (1940)

39. GOLDBERG, M.: Studies of acute effects of hemolyzed red blood cells in dogs including estimation of renal blood flow with krypton.
J.Clin.Invest. 42: 2112-2122, (1962)

40. GRUBER, U.F.: Blutersatz
1.Aufl., S.15-20 und 160-165, Berlin, Heidelberg, New York, Springer (1968)

41. HAGEMANN, J.: Funktionsproben zur globalen Erfassung der Nierenfunktion. In: DUTZ, H.: Nierendiagnostik.
1.Auflage, S.78-102, Verl.Gustav Fischer (1967)

42. HAMILTON, A.S.; PARKINS, W.M.; WALTZER, F.: A comparison of ten infusion fluids in the treatment of moderate and severe hemorrhage in animals.
Am.J.Physiol. 150: 641-653, (1947)

43. HAMILTON, P.B.; HILLER, A.; VAN SLYKE, D.D.: Renal effect a) of haemoglobin infusions on dogs in hemorrhagic shock.
J.Exper.Med. 86: 477-487, (1947)

44. HAMILTON, P.B.; FARR, L.E.; HILLER, A.; VAN SLYKE, D.D.: b) Preperation of haemoglobin solutions for intravenous infusion.
J.Exper.Med. 86: 455-463, (1947)

45. HAMPTON, J.K.; MAYERSON, H.S.: Hemoglobin Iron, a stimulus for the production of Ferritin by the kidney.
Am.J.Physiol. 160:1-8, (1950)

46. HARRISON, H.E.; BUNTING, H.; ORDWAY, N.K.; ALBRINK, W.S.: The Pathogenesis of the renal injury produced in the dog by hemoglobin or methemoglobin.
J.Exper.Med. 86: 339-356, (Oct.1947)

47. HAUSMANN, H.G.; LINDNER, J.; RICHTER, M.: Über Ergebnisse der Zwischenfallstatistik eines überregionalen Blutspendedienstes (1958-1961).
Bibl.Haemat. 16: 336, (1963)

48. HEIDLAND, A.; KLÜTSCH, K.; SCHNEIDER, K.W.; GATHOF,A.G.: Die Wirksamkeit verschiedener Plasmaexpander auf Nierenhämodynamik und Blutvolumen.
Proc. 10th Cong.europ.Soc.Haemat., Strasbourg 1965; part II, 1530-1536, Basel, New York (Karger 1967)

49. HESSE, E.; FILATOW, A.: Experimentelle Untersuchungen über das Wesen des hämolytischen Schocks bei der Bluttransfusion und die therapeutische Beeinflussung desselben.
I. Die Nierenfunktionsstörung im akuten Experiment.
Ztschr.f.d.ges.exper.Med. 86: 211, (1933)

50. HUEPER, W.C.: Reactions in the blood and organs of dogs on intravenous injection of a solution of Hemoglobin.
J.Lab.and clin.Med. 29: 628-632, (1944)

51. ILGIN, W.: Experimentelle Untersuchungen über das Wesen des hämolytischen Schocks bei der Bluttransfusion. III.Mitteilung: Experimentelle Beobachtungen der Nierentätigkeit nach Einführung von heterogenem und autohämolysiertem Blut. Arch.f.klin.Chir. 181: 240-249, (1935)

52. JAENIKE, J.R.: The renal lesion associated with hemoglobinemia.
I. Its production and functional evolution in the rat.
J.Exp.Med. 123: 523, (1966)

53. JAENIKE, J.R.; SCHNEEBERGER, E.E.: The Renal Lesion Associated with Hemoglobinemia.
II. Its Structural Characteristics in the Rat.
J.Exp.Med. 123: 537-545, (1966)

54. JAENIKE, J.R.: The Renal Lesions Associated with Hemoglobinemia: A Study of the Pathogenesis of the Excretory Defect in the Rat.
J. of Clin.Invest. Vol. 46, No 3, 378-387, (1967)

55. JESCH, F.; ENDRICH, B.; MESSMER, K.: "Oxygen Transport and Hemodynamik of Stroma-free Hemoglobin Solutions."
Inst.f.Surg.Res.Iniversity of Munich, FRG, (1975)

56. JUNG, C.: Die Kreislaufwirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung bei normovolämischen Zwergschweinen.
Diss.Tübingen (1973)

57. KAPLAN, H.R.; MURTHY, V.S.: Hemoglobin Solution: a potential oxygen transporting plasma volume expander. Fed.Proc.34 No 6: 1461-1465, (1975)

58. KEIDEL, W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie S.56-57, Georg Thieme, (1973)

59. KLÜTSCH, K. and HEIDLAND, A.: The influence of various volume expanders on renal function during hypo-normovolaemia. Bibl.Haemat.33: 380-397, Basel, New York (1969)

60. KONOLD, P.; SCHRADER, C.P.; KIENINGER, G.; OTTEN, G.; REBHOLZ; E.: Blasenkatheter bei weiblichen Zwergschweinen. Res.Exp.Med. 157: 160-163, (1972)

61. LABORATORIUMSDIAGNOSTIK: Normalbereiche der Ergebnisse und Interpretation abnormer Befunde. S.184; DEUTSCH, E.; GEYER, G.; (Hrsg.); Verlag Brüder Hartmann, Berlin (1975)

62. LALICH, J.J.; MADISON, W.: Studies on the Pathogenesis of experimental Hemoglobinuric Nephrosis in Rabbits with special References to the late manifestations. Am.J.Pathol. 24: 701, (1948) 25: 187, (1949)

63. LAMSON, P.D.; ROBBINS, B.H. and GREIG, M.E.: Hemoglobin solution as blood substitutes. J.Pharmacol. and Exper.Therap. 83: 225-234, (1945)

64. LATHEM, W.: The renal excretion of hemoglobin: Regulatory mechanism and the differential excretion of free and proteinbound hemoglobin.
J.Clin.Invest. 38: 652-658, (1959)

65. LÉVY, L.: Untersuchungen über die Nierenveränderungen.
Dtsch.Arch.f.klin.Med. 81: 359, (1904)

66. LITWIN, M.S.; WALKER, C.W.; JACKSON, N.: Experimental Production of Acute Renal Tubular Necrosis.
Ann.Surg. 152: 1010, (1960)

67. LOWENSTEIN, J.; FAULSTICK, D.A.; YIENGST, M.D.; SHOCK, N.W.: The glomerular clearance and renal transport of hemoglobin in adult males.
J.clin.invest. 40: 1172, (1961)

68. LUNDSGAARD-HANSEN, P.: Nebenwirkungen von Plasmaersatzmitteln.
Praxis 58, Nr.4, 103-108, (1969)

69. LUTZ, H.: Sauerstoffbindung unter Verwendung von Blutersatzmitteln.
Anaesthesist 13: 136-138, (1964)

70. LUTZ, H.; HALLWACHS, O.: Die Nierenfunktion nach Infusion verschiedener Plasmaersatzlösungen.
In: FEUERSTEIN, V.: Anaesthesie und Nierenfunktion, Anaesthesiologie und Wiederbelebung, 36: 83-92, (1969)

71. MASON, J.B.; MANN, B.F.: Effect of Hemoglobin on the volume of Kidney.
Am.J.Physiol. 98: 181, (1931)

72. MENEFEE, M.G.; MUELLER, C.B.; MILLER, T.B.; MYERS, J.K.; BELL, A.L.: Experimental studies in acute renal failure. II.Fine structure changes in Tubules associates with renal failure induced by globin. J.Exp.Med. 120: 1139, (1964)

73. MESSMER, K.; SUNDER-PLASSMANN, L.; JESCH, F. et al: Oxygen supply to the tissues during limited normovolemic hemodilution. Res.Exp.Med. (Berl.) 159 : 152-166 (Jan.1973)

74. MILLER, J.H.; Mc DONALD, R.K.: The effect of haemoglobin on renal function in the human. J.Clin.Invest. 30: 1033-1040, (1951)

75. MILLING, E.: Die Wirkung einer stromafreien Hämoglobinlösung auf die Nierenfunktion vom Zwergschwein. Diss.Tübingen, (1973)

76. MONKE, J.V.; YUILE, C.L.: The Renal Clearance of Hemoglobin in Dog. J.exp.Med. 72: 149-165, (1940)

77. NEUSTEIN, H.B.: The kinetics of Clearance of Plasma hemoglobin in the rabbit. Lab.Invest. 14: 2133-2139, (1966)

78. OCHS, R.: Tierexperimentelle Studien über den Einfluß von Hämoglobininjektionen auf die ischämisch geschädigte Rattenniere. Diss.Tübingen, (1976)

79. O'SHAUGNESSY, L.; MANSELL, H.E.; SLOME, D.: Hemoglobin solution as a blood substitute. Lancet, 2: 1068, (1939)

80. PENNELL, R.B.; SMITZ, W.E.: Preparation of stabilized Solution of Hemoglobin.
Blood 4: 380-395, (April, 1949)

81. PESKIN, G.W.; O'BRIEN, K.; RABINER, S.F.: Stromafree hemoglobin Solution, the "ideal" blood substitute?
Surgery 66: 185-193, (1966)

82, PONFIK, E.: Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion.
Virchow's Arch. 62: 273-335, (1875)
(In: Virchow's Arch.f.path.Anat.u. Physiol.u.f.klin.Med.)

83. PRECHT, K.: Elektrolyt-und Wasserhaushalt.
In: DUTZ, H.: Nierendiagnostik.
1.Aufl., S.156-173, Jena Verlag Gustav Fischer (1967)

84. RABINER, S.F.; HELBERT, J.R.; FRIEDMAN, L.H.: Evaluation of a stroma-free hemoglobin solution for use as a plasma expander.
J.exper.Med. 126: 1127-1142, (1967)

85. Rabiner, S.F.; FRIEDMAN, L.: The role of intravascular hemolysis and the reticulo-endothelial system in the production of hypercoagulable state.
Brit.J.Haemat. 14: 105, (1968)

86. RABINER, S.F.; O'BRIEN, K.; PESKIN, G.W.; FRIEDMAN, L.H.: Further studies with stroma-free hemoglobin solution.
Am.J.Surg. 171: 315, (1970)

87. RELIHAN, M.; LITWIN, M.S.: Effects of stroma-free hemoglobin solution on clearance rate and renal function.
Surgery 71: 395-399, (1972)

88. SACHS, L.: Statistische Methoden. Ein Soforthelfer für Praktiker in Naturwissenschaft, Medizin, Technik, Wirtschaft, Psychologie und Soziologie. 2.Aufl., Berlin, Heidelberg, New York, Springer, (1972)

89. SCHMIER, J.: Schock und Sauerstoffmangel. In: JUST, O.H.; LUTZ, H.: Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. S. 26-29, Stuttgart: Thieme (1966)

90. SCHORER, R.: Technik der Thermoinjektionsmethode mit Direktanzeiger zur Bestimmung des Herzzeitvolumens. Prakt.Anaesthesie und Wiederbelebung 2: 28-38, (1967)

91. SCHUBERT, G.E.: Die pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens. Erg.allg.Path. 49: 1-112, (1968)

92. SCHUBERT, G.E.: Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens. In: GESSLER, U.; SCHRÖDER, K.; WEIDINGER, H.: Pathogenese und Klinik des akuten Nierenversagens; Symposion der 4.Med.Klin.Nürnberg, 12. und 13. Dez.1969, 50-63, Stuttg.: Thieme (1971)

93. SELKURT, E.F.; ELPERS, M.J.: Influence of hemorrhagic shock on renal hemodynamics and osmolar clearance in dog. Am.J.Physiol.205(1): 147-152, (1963)

94. SIMMENDINGER, H.J.; HERRMANN, R.; LÖBELENZ, J.; RÜCKER U.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung einer stromafreien Hämoglobin-Lösung im hämorrhagischen Schock. In: LAWIN, P.; MORR-STRATHMANN, U.: Deutsche Gesellschaft für Anaesthesie und Wiederbelebung. Jahrestagung v. 23.-26.11.1972 in Hamburg. Kongreßbericht. Berlin, Heidelberg, New York: Springer (1974)

95. SMITH, H.W.: Principles of renal physiologie. p. 51-80; 101-107. New York: Oxford univ.press. (1956)

96. STEINHAUSEN, M.: Acute renal failure: Pathophysiological aspects. Vortrag vor dem Upper Rhenish Renin Club, Heidelberg 14.3.1975

97. STRUCK, H.: Experimentelle Medizin. S. 1-204, Stuttg.: Thieme (1973)

98. SUNDER-PLASSMANN, L.; JESCH, F.; SEIFERT, J.; GROHMANN W.; MESSMER, K.: The hemodynamic and hemorheological effects of a stroma-free hemoglobin solution. 7th Europ.Conf.Microcirculation, Aberdeen (1972). Part.I.Bibl.anat. No 11, pp.104-110. (Karger, Basel 1973)

99. SUNDER-PLASSMANN, L.; SINAGOWITZ, E.; RINK, R.; DIETERLE, R.; MESSMER, K.; KESSLER, M.: The local oxygen supply in tissue of abdominal viscerale and of sheletal muscle in extreme Hemodilution with stroma-free Hemoglobin solution. Advanc.Exp.Med.Biol. 37A, 395-500, (1

100. SUNDER-PLASSMANN, L.; DIETERLE, R.; SEIFERT, J.; JESCH, F.; MESSMER, K.: Stroma-free hemoglobin solution as a blood replacement fluid. Actual state and problems. Europ.J.Intensive Care Med. 1: 37-42, (1975)

101. TANNER, G.A.: Renal function after temporary ischämic in the rat. Vortrag vor dem Upper Rhenish Renin Club, Heidelberg, (14.3.1975)

102. ULLRICH, K.J.: Niere In: KEIDEL, W.D.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, 1.Aufl., S.227-253, Stuttg.: Thieme (1967)

103. UNSELD, H.: Der Einfluß einer stromafreien Hämoglobin-Lösung auf den Kreislauf und Nierenfunktion im hämorrhagischen Schock. Langenbecks Archiv chir.Suppl. Chir.Forum 403-406, (1972)

104. UNSELD, H. und SCHRÖDER, J.: Untersuchungen der Nierenfunktion von Intensivpatienten nach Infusion einer Serumkonserve. (Biseko) Anaesthesist 21: 473-476, (1972)

105. UNSELD, H.: Blutersatz durch stromafreie Hämoglobin-Lösung. Habilitationsschrift, Tübingen (1974)

106. UNSELD, H.; ADERHOLD, B.; STÄHLER, D.; SCHUBERT, G.E.; SCHMID, K.: Die Belastbarkeit der Nieren des Zwergschweins mit stromafreier Hämoglobin-Lösung. (1976)

107. USAMI, S.; CHIEN, S.; GREGERSEN, M.J.: Hemoglobin solution as a plasma expander: Effects on blood viscosity.
Proc.Soz.Exp.Bibl.Med. 136: 1232, (1971

108. WISE, W.; HEAD, L.R.; MORSE, M.; ALLEN, J.G.: The physiologic effects of acute anemia produced by the replacement of serial hemorrhages with dextran, plasma and whole blood.
Surg.Forum 8: 18-22, (1958)

109. YORKE, W.; NAUSS, R.W.: The Mechanism of the Production of Suppression of Urine in Blackwater Fever.
Ann.Trop.Med. 5: 287, (1911)

110. YUILE, C.L.: Hemoglobinuria.
Physiol.Rev. 22: 19-21, (1942)

Lebenslauf

Am 28. Juli 1950 wurde ich, Hannelore Wefers, als zweite Tochter von sieben Kindern des Arztes Dr. med. Karl Wefers und seiner Frau Hannelore, geb. Bitterolf, in Kempen am Niederrhein geboren.

Nach einer fünfjährigen Volksschulzeit in Kempen wechselte ich 1962 an das neusprachliche Gymnasium in Lobberich, NdRh, wo ich im Mai 1971 das Abitur bestand.

Im Oktober 1971 begann ich mit dem Medizinstudium an der naturwissenschaftlichen Hochschule ULM/DONAU.
Dort bestand ich im Juli 1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung (Vorphysikum) und legte hier im Februar 1974 die ärztliche Vorprüfung (Physikum) ab.

Im März wechselte ich an die EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT in Tübingen. Hier bestand ich im April 1975 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Im April 1974 nahm ich in Tübingen für mehrere Semester das Studium der evangelischen Theologie auf.
Im März 1980 bestand ich den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Im April 1980 führte ich mein Medizinstudium an der WESTFÄLISCHEN-WILHELMS-UNIVERSITÄT Münster fort.
Das praktische Jahr absolvierte ich in der Universitäts-Nervenklinik Münster, der Unfallklinik der Städtischen Kliniken Dortmund, sowie den inneren Abschnitt an den Städtischen Kliniken Dortmund, Boerhausstraße.

Am 13. Oktober 1981 bestand ich in Münster den schriftlichen Teil der dritten ärztlichen Prüfung, sowie am 11. November 1981 in Münster die mündliche Prüfung. Am 31. Dezember 1981 wurde mir die Approbation als Ärztin erteilt.

Seit dem 1. März 1982 arbeite ich als Assistenzärztin am Westfälischen Institut für Jugendpsychiatrie in Hamm, Westfalen.

DANKSAGUNG

Herrn Prof.Dr. H.Junger möchte ich für das Thema der Arbeit und die Möglichkeit ihrer Durchführung am Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin der Universität Tübingen danken.